

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

Année 1981 - N° 510

**APPORT
DE LA MESURE DU TAUX PLASMATIQUE
DES ANTICONVULSIVANTS
A LA THERAPEUTIQUE ANTIEPILEPTIQUE.
A PROPOS DE 615 MALADES.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

U. E. R. Faculté de Médecine Alexis-Carrel

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques BACCIALONE

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 14 Mai 1954

à CHALONS-SUR-MARNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554203_0020

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

Année 1981 - N°

**APPORT
DE LA MESURE DU TAUX PLASMATIQUE
DES ANTICONVULSIVANTS
A LA THERAPEUTIQUE ANTIEPILEPTIQUE.
A PROPOS DE 615 MALADES.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

U. E. R. Faculté de Médecine Alexis-Carrel

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques BACCIALONE

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 14 Mai 1954

à CHALONS-SUR-MARNE

Année 1984 - 85

APPORT
DE LA MESURE DU TAUX PLASMATIQUE
DES ANTICONGULIVANTS
A LA THERAPEUTIQUE ANTIEPILEPTIQUE.
A PROPOS DE 615 MALADES.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

U. E. R. Faculté de Médecine Alexis-Carrel

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1984

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques BACCIALONE

Assisté par le Docteur en Médecine et Docteur en Pharmacie M. L. L.

à la date du 14 Mai 1984

à CHALONS-SUR-MARNE

<u>Président de l'Université</u>	:	Professeur L. DAVID
<u>Premier Vice-Président</u>	:	Professeur R. MORNEX
<u>Deuxième Vice-Président</u>	:	Mme A. VARAGNAT (Maître Assistante)
<u>Troisième Vice-Président</u>	:	M. M. DUGNAT
<u>Secrétaire Général</u>	:	M. MARIANI

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEURS DIRECTEURS

ALEXIS CARREL : Professeur R. MORNEX

GRANGE BLANCHE : Professeur P. ZECH

LYON NORD : Docteur Y. MINAIRE (Maître de Conférences agrégé)

LYON SUD : Professeur J. NORMAND

BIOLOGIE HUMAINE : Docteur J.P. REVILLARD (Maître de Conférences agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Professeur C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Professeur J. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Professeur P. PICARD

PHYSIQUE : Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Mme A. VARAGNAT (Maître Assistante)

SCIENCES DE LA NATURE : Professeur Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Mle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Professeur VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Professeur GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : M. G. MONNET (Astronome adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Professeur M. GUSAKOW

MECANIQUE : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1er Cycle :

ANATOMIE : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE-BIOLOGIE
Monsieur le Professeur Christian GIROD

CHIMIE-BIOCHIMIE-STRUCTURALE : Monsieur le Docteur Claude NOFRE
Maître de Conférences Agrégé

BIOCHIMIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

MATHEMATIQUES-STATISTIQUES : Monsieur le Professeur Jean SITE

PHYSIOLOGIE : Monsieur le Professeur Michel PELLET
Monsieur le Docteur Michel SCHMITT Maître de Conférences Agrégé

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE : Monsieur le Professeur Michel BERGER

PSYCHOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

SCIENCES SOCIALES ET ECONOMIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI
Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé

BACTERIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

CANCEROLOGIE : Madame le Docteur CHEIX

CARDIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE
Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE CARDIAQUE : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE DIGESTIVE : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

CHIRURGIE INFANTILE : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE OSSEUSE-ORTHOPEDIQUE :
Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES
Monsieur le Professeur Jean-Jacques COMTET

CHIRURGIE VASCULAIRE : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

...

DERMATOLOGIE : Monsieur le Docteur PERROT Maître de Conférences Agrégé

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION : Monsieur de Docteur François BERTHEZENE
Maître de Conférences Agrégé

GASTRO-ENTEROLOGIE : Monsieur le Docteur Louis DESCOS
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur CHAYVIALLE Jean-Alain
Maître de Conférences Agrégé

GENETIQUE GENERALE : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

GYNECOLOGIE : Monsieur le Professeur Yves ROCHET
Monsieur le Docteur Alain BREMOND
Maître de Conférences Agrégé

HEMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean- Jacques VIALA

HEMOBIOLOGIE : Monsieur le Docteur DECHAVANNE Maître de Conférences Agrégé

HYGIENE : Monsieur le Docteur Jean-Claude MONIER
Maître de Conférences Agrégé

MALADIES INFECTIEUSES : Monsieur Maurice GIROUD
Professeur Agrégé du Val de Grâce

MEDECINE EXPERIMENTALE : Monsieur le Professeur René MORNEX

MEDECINE LEGALE : Monsieur le Professeur Louis ROCHE
Monsieur le Docteur ROUZIOUX Jean-Marc
Maître de Conférences Agrégé

MEDECINE DU TRAVAIL : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET

NEPHROLOGIE : Monsieur le Professeur Bernard FRANCOIS

NEURO-CHIRURGIE : Monsieur le Docteur Georges FISCHER
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Robert DERUTY
Maître de Conférences Agrégé

NEUROLOGIE : Monsieur le Professeur Michel DEVIC
Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS Maître de Conférences Agrégé

OBSTETRIQUE : Monsieur le Professeur René GARMIER

OPHTALMOLOGIE : Monsieur le Professeur Maurice PAUPERT-RAVAULT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE : Monsieur le Professeur Henri MARTIN

PARASITOLOGIE : Mademoiselle le Docteur Madeleine MOJON
Maître de Conférences Agrégé

PEDIATRIE : Monsieur le Professeur René FRANCOIS
Monsieur le Docteur Louis DAVID
Maître de Conférences Agrégé

PHARMACOLOGIE : Monsieur le Docteur Jean-Claude EVREUX
Maître de Conférences Agrégé

PNEUMO-PHTISIOLOGIE : Monsieur le Professeur Roger TOURAINÉ
Monsieur le Docteur Jean-Pierre BERNARD
Maître de Conférences Agrégé

PSYCHOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT
Monsieur le Docteur Michel MARIE-CARDINE
Maître de Conférences Agrégé

RADIOLOGIE : Monsieur le Professeur Edouard PINET
Monsieur de Docteur Pierre BUFFARD
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Professeur CHOLLAT

RHUMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER

SEMEIOLOGIE CHIRURGICALE : Monsieur le Professeur Jacques VIGNAL

SEMEIOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Docteur Jacques ORGIAZZI
Maître de Conférences Agrégé

STOMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre DUMAS

THERAPEUTIQUE, REEDUCATION ET READAPTATION FONCTIONNELLE
Monsieur le Docteur Michel EYSSETTE Maître de Conférences Agrégé

TRAUMATAULOGIE-CHIRURGIE GENERALE Monsieur le Docteur Georges SPAY
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Etienne TISSOT
Maître de Conférences Agrégé

URGENCE-REANIMATION : Monsieur le Professeur Raymond DELEUZE
Madame le Professeur Suzanne ESTANOVE

UROLOGIE : Monsieur le Docteur Paul PERRIN
Maître de Conférences Agrégé

=====

Composition du Jury :

Président : Monsieur Le Professeur COURJON (UER LYON-NORD).

Assesseurs: Monsieur Le Professeur FAUCON (UER GRANGE-BLANCHE).

Monsieur Le Professeur AIMARD (UER LYON-SUD).

Monsieur Le Professeur BOURRAT (UER LYON-NORD).

A Josephin et Denis Baccialone,

A mes parents et toute ma famille,

A mes amis,

A mes camarades,

A Monsieur le Médecin Principal AUCLAIR, qui a été
notre Commandant de Compagnie durant six ans.

A Monsieur le Médecin MELIN, qu'il accepte à travers
ce travail le témoignage de mon estime.

Au personnel du Service de Cardiologie de l'Hôpital
Desgenettes (Dr. MARIE),

Au personnel du Service d'Urgence et de Soins Intensifs
de l'Hôpital Desgenettes.

A tous, je dédie ce travail avec reconnaissance et humilité.

A Monsieur Le Médecin Général Inspecteur THALABARD

Ophtalmologiste des Hôpitaux des Armées

Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon.

A Monsieur Le Médecin Chef MUREAU

Commandant en second l'Ecole du Service de Santé des Armées
de Lyon.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur Le Professeur Jean COURJON,

Il nous a inspiré ce travail et nous a toujours
aimablement accueillis dans son Service d'Electroencéphalographie
à l'Hôpital Neurologique de Lyon. Nous le remercions de l'ensei-
gnement qu'il nous a donné et ressentons comme un grand honneur
d'être jugé par lui.

A. C. JURY,

Monsieur Le Professeur FAUCON,

Nous avons bénéficié de son enseignement pendant deux ans dans son Laboratoire de Pharmacologie. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.

Monsieur Le Professeur ALLARD,

Il a bien voulu participer au jury de cette Thèse, avec toute notre gratitude.

Monsieur Le Professeur BOUPRAT,

Nous lui sommes gré d'avoir accepté de juger ce travail. Qu'il soit assuré de notre sincère considération.

VOUS REMERCIONS VIVEMENT,

Monsieur Le Docteur MAUGUIERE,
Assistant des Hôpitaux de Lyon,

Il fut du début à la fin, le principal réalisateur
de ce travail. Pas à pas, il m'a conseillé dans sa réalisation et
son achèvement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mes
sincères remerciements pour sa disponibilité et la gentillesse
de son accueil.

NOUS REMERCIONS EGALEMENT POUR LEUR COLLABORATION,

Monsieur BIRON,

Centre d' Informatique et de Statistiques des Hospices Civils de Lyon.

Il nous a reçus aimablement et nous a initiés au langage informatique. Il a permis ainsi la réalisation de ce travail, qu'il veuille bien accepter mes profonds remerciements.

Madame JANIER et Monsieur GAUD,

Centre d'Informatique et de Statistiques des Hospices Civils de Lyon.

Pour leur collaboration, leur disponibilité et la sympathie de leur accueil.

Monsieur F. PERRIN;

Mathématicien à l'I.N.S.E.R.M.

Il a accepté, sans me connaître, de m'apporter son aide et a participé à l'interprétation statistique des principaux résultats de ce travail.

Madame G. DERVIEUX,

Interne au Service Pharmaceutique de l'Hôpital Cardiologique de Lyon.

Elle m'a fait bénéficier de ses résultats. Je la remercie profondément en espérant que ce travail lui apportera des informations complémentaires au bon déroulement de ses recherches.

A Nos Maîtres, dans les Hôpitaux :

Monsieur Le Professeur COURJON

Service d'Electroencéphalographie de l'Hôpital
Neurologique de Lyon.

Monsieur Le Professeur BOURPAT

Service de Médecine Interne (Pavillon N) de l'Hôpital
Edouard Herriot de Lyon.

Monsieur Le Professeur GIROUD, Agrégé du Val de Grâce

Service de Médecine Interne de l'Hôpital d'Instruction
des Armées Desgenettes.

Monsieur Le Professeur REBATTU

Service d'Otorhinolaryngologie (Pavillon U) de l'Hôpital
Edouard Herriot de Lyon.

Monsieur Le Professeur FRANCOIS

Service de Pédiatrie (Pavillon S) de l'Hôpital Edouard
Herriot de Lyon.

Monsieur Le Professeur CHOLLAT

Service de Radiologie (Pavillon B) de l'Hôpital Edouard
Herriot de Lyon.

PLAN DE L'ETUDE

INTRODUCTION

HISTORIQUE

OBJET - P R O P O S : RAPPEL SUR LA PHARMACOLOGIE DES ANTIÉPILEPTIQUES

MAJEURS

A/ NOMS DES SPECIALITES ET POSOLOGIES MOYENNES	p. 4
B/ CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES	p. 8
C/ INTERACTIONS MÉDICALEMENTEUSES	
1 / Anticonvulsivants et autres médicaments	p. 9
2 / Interactions entre les Anticonvulsivants	p. 12
3 / Autoinduction enzymatique	p. 12
D/ MODE D'ACTION DES ANTIÉPILEPTIQUES MAJEURS	
1 / Complexité de l'épilepsie	p. 13
2 / Mécanisme d'action des Antiépileptiques	p. 15
E/ TOXICITÉ DES ANTIÉPILEPTIQUES MAJEURS	
1 / Généralités	p. 16
2 / Cas particulier : Effet tératogène	p. 16
F/ DOSAGE PLASMATIQUE DES ANTICONVULSIVANTS	
1 / Intérêt des dosages	p. 17
2 / Techniques de dosage	p. 17
3 / Taux plasmatiques thérapeutiques des Anticonvulsivants	p. 22

PREMIERE PARTIE

I - TECHNIQUE D'ETUDE

5, NATURE DES CRISES PRESENTÉES PAR LES MALADES

1 / Types de crises observées

1-1 / Introduction

1-2 / Types de crises généralisées p. 37

1-2-1 / Répartition entre les sexes p. 39

1-2-2 / Age des épilepsies généralisées p. 40

1-2-3 / Conclusion p. 41

1-3 / Types de crises partielles p. 43

1-3-1 / Introduction

1-3-2 / Crises partielles élémentaires p. 45

1-3-3 / Crises partielles complexes p. 47

1-3-4 / Crises partielles secondairement généralisées p. 47

1-4 / Etats de mal p. 49

2 / Epilepsies associées

2-1 / Nombre de types de crises p. 51

2-1-1 / Répartition des sexes n. 51

2-1-2 / Répartition de l'âge p. 51

2-2 / Nombre de manifestations critiques différentes et nature des crises.

2-2-1 / Séméiologie critique chez les malades présentant un type unique d'épilepsie p. 52

2-2-2 / Séméiologie critique chez les malades présentant deux types d'épilepsies p. 54

2-2-3 / Séméiologie critique chez les malades présentant trois types d'épilepsies p. 57

2-2-4 / Conclusion p. 59

3 / Age de découverte de l'épilepsie

3-1 / Introduction p. 60

3-2 / Précocité de l'épilepsie n. 60

3-3 / Epilepsie tardive	p. 62
3-4 / Epilepsie encéphalopathique	p. 64
3-5 / Conclusion	p. 66

4 / Etiologies des épilepsies

4-1 / Introduction	p. 67
4-2 / Répartition des sexes	p. 68
4-3 / Répartition de l'âge	p. 68
4-4 / Etiologie et âge de la première crise	p. 70
4-5 / Etiologie et nature des crises	p. 70
4-6 / Etiologies associées	p. 73

C/ LA CRISE D'EPILEPSIE

1 / Mode de déclenchement des crises

1-1 / Introduction	
1-2 / Répartition des sexes	p. 74
1-3 / Répartition de l'âge	p. 75
1-4 / Facteurs déclenchants et types de crises	p. 75
1-5 / Facteurs déclenchants et étiologies	p. 77

2 / Fréquence des crises d'épilepsie

2-1 / Notion de fréquence critique	
2-1-1 / Répartition des sexes	p. 76
2-1-2 / Répartition de l'âge	p. 76
2-1-3 / Notion de fréquence critique et nature des crises	p. 78
2-2 / Valeur de la fréquence critique	
2-2-1 / Unités de fréquence	p. 80
2-2-2 / Etude de la fréquence mensuelle des crises	p. 82
2-3 / Conclusion	p. 87

III - TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

A/ GÉNÉRALITÉS

1 / Molécules utilisées	
1-1 / Antiépileptiques "majeurs"	p. 10
1-2 / Antiépileptiques "mineurs"	p. 11
2 / Nombre de médicaments consommés	p. 12
3 / Autres prises médicamenteuses	p. 13

B/ MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

1 / Les monothérapies	
1-1 / Molécules utilisées en monothérapie	p. 15
1-2 / Malades sous monothérapie	p. 16
1-3 / Épilepsies traitées par monothérapie	p. 17
2 / Les polychimiothérapies	
2-1 / Médicaments prescrits en association	
2-1-1 / Molécules utilisées	p. 18
2-1-2 / Associations pratiquées	p. 19
2-2 / Malades sous polychimiothérapie	p. 20
2-3 / Épilepsies traitées par polychimiothérapie	p. 21

C/ ASSIDUITÉ AU TRAITEMENT	p. 22
----------------------------	-------

D/ ÉVÉNEMENTS CONCOMITANTS

1 / Grossesse	p. 24
2 / Pathologie concomitante	p. 25

IV - ÉVALUATION DES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

A/ QUALITÉ DU TRAITEMENT

1 / Introduction	p. 26
------------------	-------

2 /	Qualité du traitement et nature des crises	p. 117
2-1 /	Crises généralisées	p. 117
2-2 /	Crises partielles	p. 117
3 /	Influence du nombre de manifestations critiques différentes	p. 119
4 /	Modalités thérapeutiques et qualité du traitement	
4-1 /	Monothérapie et polychimiothérapie	p. 119
4-2 /	Durée du traitement et efficacité	p. 124

B/ CRITERES D'APPRECIATION DE LA QUALITE DU TRAITEMENT

1 /	Effet du traitement sur la fréquence et la durée des crises	p. 127
1-1 /	Fréquence critique	p. 127
1-2 /	Durée critique	p. 130
2 /	Modifications de l'EEG sous traitement	p. 133
3 /	Modification de la séméiologie critique	p. 135
4 /	Evolution de l'état du malades sous traitement	
4-1 /	Généralités	p. 135
4-2 /	Influence de la nature des crises	p. 136
5 /	Effets secondaires et toxicité	
5-1 /	Effets secondaires	p. 139
5-2 /	Toxicité	p. 140

V - CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

p. 142

DEUXIEME PARTIE

I - RESULTATS DES DOSES EFFECTUES A LA PREMIERE CONSULTATION

1/ PROPOSEES DES MEDICAMENTS

1 / Généralités	p. 153
1-1 / Posologies du Phénobarbital	p. 153
1-2 / Posologies de la Diphénylhydantoïne	p. 155
1-3 / Posologies de la Carbamazépine	p. 156
1-4 / Posologies du Valproate Sodique	p. 157
1-5 / Conclusion	p. 158
2 / Posologies et modalités thérapeutiques	p. 158

CHAPITRE 3 - LES TAUX DES ORGANE

1 / Généralités ; taux obtenus	p. 160
2 / Taux et modalités thérapeutiques	p. 163
3 / Rapport Taux / Dose ; étude de corrélation	
3-1 / Généralités	
3-1-1 / Phénobarbital	p. 165
3-1-2 / Diphénylhydantoïne	p. 166
3-1-3 / Carbamazépine	p. 166
3-1-4 / Valproate Sodique	p. 167
3-2 / Etude des corrélations Taux - Dose	
3-2-1 / Phénobarbital	p. 170
3-2-2 / Diphénylhydantoïne	p. 170
3-2-3 / Carbamazépine	p. 172
3-2-4 / Valproate Sodique	p. 175
4 / Taux plasmatiques des médicaments, qualité du traitement et nature des crises	
4-1 / Phénobarbital	p. 175
4-2 / Diphénylhydantoïne	p. 178
4-3 / Carbamazépine	p. 178
4-4 / Valproate Sodique	p. 180
4-5 / Conclusion	p. 180

5 / Toxicité et concentration plasmatique des Antiépileptiques	p. 184
--	--------

II - EVOLUTION DES TRAITEMENTS AU COURS DES CONSULTATIONS SUIVANTES

A/ GENERALITES

1 / Fréquence de consultation des malades	p. 183
2 / Fréquence des dosages	p. 184
2-1 / Influence de la nature des crises	p. 185
2-2 / Dosages et modalités thérapeutiques	p. 187

B/ TAUX PLASMATIQUES OBTENUS APRES DEUX ANS DE CONSULTATION

1 / Evolution des posologies	p. 190
2 / Evolution des taux plasmatiques	p. 191
3 / Evolution du rapport Taux- Dose	p. 193

III - <u>CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE</u>	p. 195
---	--------

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

L'épileptologie est un domaine de la neurologie qui s'est considérablement enrichi au cours des vingt dernières années ; l'électro-encéphalogramme de routine est maintenant de pratique courante et la stéréoelectroencéphalographie a fait faire un bond en avant à la compréhension des manifestations critiques des épilepsies.

Les progrès récents de la pharmacologie ont enfin modifié le maniement des drogues anticonvulsivantes et ont amélioré le contrôle des traitements prescrits aux malades.

L'objet de cette étude prospective est d'établir un bilan des méthodes thérapeutiques utilisées dans une population d'épileptiques sélectionnés pendant deux ans dans la Région lyonnaise par leurs médecins et adressés au Service d'E.E.G. de l'Hopital Neurologique (Pr COURJON) pour un dosage des concentrations plasmatiques de ou des médicaments prescrits.

Schématiquement, le dosage des anticonvulsivants a été demandé par le médecin prescripteur dans quatre circonstances :

- 1) Dans les traitements inefficaces ; le dosage est demandé :
 - d'une part, lorsque la nécessité s'impose de vérifier l'observance au traitement.
 - d'autre part, pour apporter des modifications dans les posologies prescrites ou dans la nature ou le nombre des médicaments employés, en fonction des taux mesurés.

- 2) Dans les traitements jugés efficaces (disparition des crises pendant une période variable) lorsqu'il est possible en fonction de la nature de l'épilepsie et de l'histoire du malade, d'envisager la réduction, voire l'arrêt de la prescription médicamenteuse.

3) Après la mise en route d'une monochimiothérapie, un fois atteint l'état d'équilibre métabolique ("steady state") pour adaptation éventuelle de la posologie, sans forcément attendre la survenue d'autres crises.

4) Dans le cas de toxicité clinique ou d'apparition d'effets secondaires néfastes.

Il s'agit par ailleurs, de définir l'intérêt et l'indication des dosages, par rapport aux modalités thérapeutiques adoptées, mono- ou polychimiothérapies et, parmi celles-ci, en fonction des différentes associations médicamenteuses utilisées.

La pluralité des prescripteurs est en effet, à l'origine d'un large éventail de méthodes thérapeutiques, notamment en matière d'associations médicamenteuses. La question de l'existence d'une relation entre la nature des crises et la formule thérapeutique prescrite reste donc posée ; il serait souhaitable à l'avenir, de prévoir la possibilité d'une rationalisation de l'emploi des drogues anticonvulsivantes et, sans vouloir opposer telle ou telle modalité thérapeutique, il serait intéressant d'envisager quelles seraient les types de crises relevant d'une monothérapie et celles nécessitant d'emblée un traitement polychimiothérapeutique.

HISTORIQUE

HISTORIQUE

Bien qu'Hippocrate ait déjà pressenti le support organique et non divin de la crise d'épilepsie, ce n'est qu'au XVIII^{ème} siècle que les épileptiques commencent à être considérés comme des malades. Il faudra attendre encore un siècle avant les travaux de John HUGHLINGS JACKSON (1825-1911) pour établir les bases neuropathologiques des épilepsies.

Jusqu'au début du XIX^{ème} siècle, les traitements médicamenteux contre l'épilepsie étaient alors très empiriques et le charlatanisme fréquent ; L'extraction de la bromine en 1826 par A.J. BALARD et la synthèse de l'urée en 1828 par F. WOHLER marquèrent le point de départ de la chimie de synthèse. Ces travaux ont permis aux laboratoires de fabriquer la bromine, principe actif dont l'utilité dans le traitement de l'épilepsie n'était plus à démontrer malgré l'importance des effets secondaires qui en faisaient un médicament à n'employer qu'en cas d'échec des autres thérapeutiques.

La découverte accidentelle des propriétés anticonvulsivantes du Phénobarbital (PB) en 1912 par HAUPTMANN (78) et, en 1932 de l'un de ses dérivés de synthèse, le Méphobarbital (143, 157, 216) a élargi alors l'arsenal des médications anticomitiales. Depuis, les progrès restent lents et peu, parmi les nombreuses drogues qui ont été proposées, ont survécu à l'épreuve du temps.

La 5, 5 diphénylhydantoïne (DPH), connue depuis 1908 (6) a tout d'abord été étudiée par le laboratoire PARKE DAVIS pour ses propriétés hypnotiques (68). Sa faible efficacité dans cette indication et sa relative analogie structurale avec les Barbituriques ont conduit MERRIT et PUTTNAM à étudier son activité dans les convulsions induites par électrochoc (136) et, en 1938, ils démontrent son activité anticonvulsivante chez l'homme (137).

La Carbamazépine (5 H-dibenz(b,f) azépine-5-carboxamide)

est découverte dans les années 50, en Suisse par la société J.R. GEIGY AG à Bâle (43). Elle est synthétisée en 1961 par SCHINDLER (182) et introduite en Europe en 1962 comme agent antiépileptique. Ses propriétés anticonvulsivantes sont décrites chez l'animal en 1963 par THEOBALD et KUNZ (206) et les résultats des premiers essais cliniques chez l'homme sont rapportés par BONDUELLE en 1964 (11) dans une étude portant sur 100 cas suivis pendant 3 ans. De nombreuses études poursuivies au cours des années 1963-1964 (38, 71, 91, 96, 120, 158, 205) confirment les travaux de BONDUELLE et montrent l'efficacité de la Carbamazépine (CBZ) sur les épilepsies du lobe temporal, son rôle dans l'amélioration du comportement et sa relative innocuité par rapport aux drogues précédemment exposées. Ce n'est cependant que 10 ans plus tard que les propriétés anticonvulsivantes de la Carbamazépine sont admises aux USA où l'on ne retenait jusqu'en 1974 que son efficacité contre les névralgies du trijumeau (7). Du fait de ses propriétés peu sédatives et de ses effets secondaires relativement rares, la Carbamazépine est considérée comme un antiépileptique majeur pour l'adulte comme pour l'enfant (55, 110, 181, 196).

En 1963, MEUNIER et ses collaborateurs (139) sont les premiers à décrire les propriétés pharmacodynamiques de l'acide di-n-propylacétique, déjà connu depuis 1881. L'acide Valproïque (VPA) est en effet le premier anticonvulsivant dont la structure ne présente aucune analogie avec celles des précédents. Initialement utilisé comme solvant de substances dont on testait l'activité anticonvulsivante, on s'aperçut très vite que cette activité était en fait due au solvant lui-même. De nombreux travaux ont alors décrit les propriétés pharmacologiques de l'acide Valproïque (23, 24, 107, 108) et c'est en 1964, que CARRAZ expose les premiers essais thérapeutiques du Valproate de Sodium (22) chez l'homme. Actuellement commercialisé sous le nom de Depakine ou Depamide.

AUTRES DROGUES ANTIEPILEPTIQUES

La Primidone est un desoxybarbiturique synthétisé en 1949 par BOGUE et CARRINGTON (9). Ses propriétés anticonvulsivantes sont rapportées chez l'homme en 1952 par HANDLEY et STEWART (72).

Commercialisée sous le nom de MYSOLINE, la Primidone est une drogue qui a la particularité de se transformer, en partie, en Phénobarbital. Son efficacité est relativement large, notamment sur les crises généralisées et les crises partielles complexes.

L'Ethosuccinimide : Commercialisé actuellement sous le nom de ZARONTIN, l'éthosuximide a été synthétisé pour la première fois en 1951 avec deux autres dérivés, la méthylsuccinimide et la phénylsuccinimide (142). Ses premiers essais cliniques sont rapportés en 1958 par VOSSEN (214), ZIMMERMAN et BURGEMEISTER (218). De nombreux travaux, au début des années 60, montrent son efficacité sur le Petit Mal simple et sa grande innocuité rendant son emploi facile, notamment chez l'enfant (34, 40, 45, 66, 113, 121).

Le Sulthiame : Commercialisé sous le nom d'OSPOLOT, le Sulthiame est un antiépileptique d'apparition récente, dérivé du sulfanilamide, synthétisé par HELFERICH et KLEB en 1960 (82). Des essais cliniques sont publiés dès cette année (49), et au cours des années qui suivirent, son action particulière sur les épilepsies du lobe temporal a été mise en évidence (127, 197). Mais le Sulthiame reste un antiépileptique mineur actuellement utilisé uniquement en association.

Les Benzodiazépines : Essentiellement utilisées comme anxiolytiques depuis 1959, les Benzodiazépines sont d'apparition récente dans l'arsenal thérapeutique anticomitial (Diazépam : VALIUM; Clonazépam : RIVOTRIL ; Clobazam : URBANYL). Synthétisées en 1933 par STERNBACH, elles n'ont pratiquement pas été étudiées jusqu'en 1957. L'action antiépileptique du Diazépam est mise en évidence dès le début des années 60 (203), notamment son action sur l'Etat de Mal ou "status epilepticus" (57), et sur les convulsions hyperthermiques du jeune enfant par la suite.

Très nombreuse famille de médicaments, les Benzodiazépines représentent actuellement l'une des perspectives d'avenir de la chimiothérapie anticonvulsivante grâce aux progrès de la chimie moléculaire et aux techniques modernes de dosage.

DOSAGE DES ANTICONVULSIVANTS DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES

C'est en 1948 que fut proposée pour la première fois une méthode de dosage des Barbituriques, assez sensible pour être utilisée en clinique. Dès les années 50, sont utilisées des méthodes iodométriques et spectrophotochimiques (42, 164) pour doser la Diphénylhydantoïne et c'est au cours des années 60 que sont mises au point les techniques chromatographiques en couches minces et en phase gazeuse (85, 155, 193). En 1971, SIMON (193), montre l'équivalence de ces deux dernières techniques qui vont être employées pour doser la Carbamazépine au cours des années 70 (31, 106, 148).

Actuellement, le développement de la Radioimmunologie augmente davantage la précision des dosages.

Les techniques principalement utilisées aujourd'hui restent la Chromatographie en Phase Gazeuse et l'immunoenzymologie. Ces méthodes, fiables, nécessitent cependant de lourdes structures et restent localisées dans les grands Centres Hospitalo-Universitaires. Des recherches (16, 51, 140) visent maintenant à miniaturiser ces techniques afin de les rendre exploitables par des laboratoires d'analyses médicales moyens situés au niveau de localités de moindre importance.

	PHENOBARBITAL	DIPHENYLHYDANTOINE	CARBAMAZEPINE	ACIDE DI - N- PROPYLACETIQUE
Noms des spécialités	GARDENAL * cp. à 10, 50, 100 mg LENTEFULES DE PHENOBARBITAL * cp. à 100 mg TRINURIDE * (association) cp. à 15 mg de Phénobarbital EPANAL * cp. à 10, 20, 30, 50 et 100 mg suppositoires - id - APAROXAL * cachets de 50, 100 et 170 mg gouttes : 10 gttes. = 10 mg ORTENAL * cp. à 100 mg KANEURON * 10 gouttes = 10 mg SEDOCALCYL * cp. à 40 mg SEDATONYL * 10 gouttes = 10 mg	DI-HYDAN * cp. à 100 mg TRINURIDE * (association) cp. à 40 mg de Phénytoïne SOLANTYL * cp. à 100 mg	TEGRETOL * cp. à 200 mg sirop : 5 cc. = 100 mg	DEPAKIDE * (Dipropylacétamide) cp. à 300 mg DEPAKINE * cp. à 200 et 500 mg. gouttes : 1 cc. = 200 mg.
Posologie	(A) 2 à 3 mg/kg/J. (E) 2 à 5 mg/kg/J. 10 mg année d'âge/ Jr. 1 à 2 prises par jour.	(A) 2 à 6 mg /kg /J. (E) 4 à 8 mg /kg /J. 1 à 2 prises par jour.	(A) 10 à 15 mg /kg /J. (E) 5 à 20 mg /kg /J. 2 à 3 prises par jour.	(A) 20 à 30 mg /kg /J. (E) 30 mg /kg /J. 1 à 3 prises par jour.

Tableau I : Noms de spécialité et modalités d'administration moyenne des 4 Antiépileptiques majeurs.

R A P P E L S U R L A P H A R M A C O L O G I E

D E S A N T I E P I L E P T I Q U E S M A J E U R S

A - Noms de spécialités et posologie moyenne (tableau I)

A = Adultes E = Enfants

Remarques

L'acide Valproïque est dosé d'une part sous la forme de Valproate (sel de sodium = DEPAKINE), d'autre part sous la forme amide (DEPAMIDE).

Le Phénobarbital est également dosé chez les malades prenant de la PRIMIDONE (MYSOLINE).

Le TRINURIDE est une triple association comportant :

- . 15 mg de Phénobarbital
- . 40 mg de Diphénylhydantoïne
- . 200 mg d'éthylphénacémide (Phénéturide)

L'ALEPSAL et l'ORTENAL associent respectivement 12 à 25 mg de CAFFEINE et 5 mg d'AMPHETAMINE (ORTEDRINE) pour diminuer la somnolence due aux barbituriques.

B - Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacocliniques (tableau II)

NN = nouveau né E = enfant IM = voie intramusculaire
NO = nourrisson A = adulte VO = per os

(Réf. : 8.25.26.41.50.70.90.98.117.123.124.149.150.166.135. 183.185
210.215)

C - Interactions médicamenteuses

1/ Anticonvulsivants et autres médicaments

Les traitements anticonvulsivants sont pour la plupart des traitements au long cours devant souvent être prolongés plusieurs années, voire toute la vie. Il est donc, tout à fait concevable qu'un sujet traité pour épilepsie soit à un moment ou à un autre moment atteint par une affection intercurrente pour laquelle il devra recevoir un traitement médical venant s'ajouter au traitement anticonvulsivant en cours.

		PHENOBARBITAL	PHENYTOINE	CARBAMAZEPINE	VALPROATE
VITESSE D'ABSORP- TION	NN NO E A	Lente et incomplète 2 - 4 h 2 - 6 h 4 - 18 h	lente et incomplète - 4 - 8 h 3 - 12 h	lente et irrégulière 4-6h " " " " irrégulière 2 - 6 h " 2 - 18 h	3 - 9 h 1 - 3 h 1 - 2 h 1 - 3 h
% RESORPTION DIGESTIVE		80 %	20-90 % selon forme pharmaceutique	70 %	100 %
PIC PLASMATIQUE	E A	I.M. 4 h 1-4 h	I.V. 4 h 2-18 h	4 - 8 h 3 - 6 h	1 - 4 h
"STEADY STATE"		15 à 21 jours	6 à 21 jours	3 à 4 jours	2 à 4 jours
LIAISONS AUX PROTEI- NES PLASMA- TIQUES	NN NO E A	36 - 38 % 46 - 48 % 49 - 67 % 48 %	80 - 85 % 88 % 90 % 90 - 92 %	? ? 75 % (EPOXYDE 50%) 70 - 75 %	85 % ? 85 % 85 %
VOLUME APPARENT DE DISTRIBU- TION	NN NO E A	0,6 - 1,5 l/Kg 0,5 - 1,3 l/Kg 0,5 - 0,6 l/kg 0,5 - 1,0 l/Kg	1,5 - 2,0 l/Kg 0,7 - 0,9 l/Kg 0,4 - 0,7 l/Kg 0,5 - 0,8 l/Kg	1,1 - 1,6 l/Kg 1,4 - 1,7 l/Kg ? l/Kg 0,8 - 1,8 l/Kg	0,2 - 0,4 l/Kg ? 0,2 - 0,4 l/Kg 0,15 - 0,4 l/Kg
DISTRIBUTION LCR CSF/P		Rapide, CSF/P= 53 %	Rapide, CSF/P= 10 %	Rapide 25 %	10 %
DISTRIB. SALIV.		S/P = 32 - 40 %	10 %	24 %	6 - 9 %
LAIT MATERNEL		L/P = 10 %	20 %	60 %	1 - 2 %
PLACENTA		F/P = 100 %	100 %	+	+
RAPPORT TAUX/DOSE (mg/l/mg/Kg)	NN NO E A	10 2 - 5 3 - 8 10 - 13	2 1 1 - 2,5 1,5 - 4,0	? 0,4 0,2 - 0,8 0,7 - 1,2	? 0,6 - 1,6 0,8 - 2,5 2,0 - 6,5
1/2 VIE APPARENTE	NN NO E A IR IH	70 - 500 H 20 - 70 H 20 - 80 H 50 - 180 H ↗ ↘	30 - 60 H 2 - 7 H 2 - 20 H 12 - 40 H ↗ ↘	8 - 30 H 2,5 - 15 H 13 - 18 H 15 - 60 H ? ↗	36 - 40 H 10 H ? 8 - 15 h ? ?
METABOLITES		Dér. hydroxyle actif	HPPH inactif	Epoxydes actifs	Inactifs
ELIMINATION RENALE		Sans transformation 35 %	variable selon la posologie	sans transformation 1 %	sans transformation très faible
INDUCTION ENZY- MATIQUE		+	+	+	-
TOXICITE		Taux 30 - 50 mg/L	15 - 20 mg/L	12 mg/L	150 mg/L

TABLEAU II

ANTIEPILEPTIQUES MAJEURS : DONNEES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCLINIQUES

Les problèmes d'interférence des drogues anticonvulsivantes avec les autres médicaments sont maintenant anciens mais leurs conséquences ont toujours été considérées comme peu dangereuses (112, 113). Actuellement, les progrès de la pharmacologie ont apporté des explications à ces interactions et aux conséquences pathogéniques qui en découlent éventuellement.

L'administration simultanée de deux médicaments modifient leur pharmacocinétique à différents niveaux (tableau III). Mais ces interactions se font surtout au niveau des microsomes hépatiques, lieu du métabolisme de la plupart des médicaments.

On sait que le phénobarbital est un puissant inducteur enzymatique ; le tableau IV donne un aperçu de son action stimulatrice mais aussi répressive (113) sur un certain nombre de grands groupes d'enzymes microsomiaux (133). Mais la plupart des antiépileptiques ont la propriété d'induire les systèmes enzymatiques de biotransformation (162). Les hydantoïnes, la carbamazépine, les acylurées, les benzodiazépines et les barbituriques réduisent le taux d'un certain nombre de drogues autres qu'antiépileptiques, en activant leurs systèmes enzymatiques de dégradation. Ainsi rentrent dans cette catégorie les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, la griséfulvine, la quinidine, la digitaline, certains antibiotiques dont la posologie doit être augmentée (TETRACYCLINES), les stéroïdes et tout particulièrement les oestroprogestatifs de synthèse (192), enfin les antivitamines K dont l'élimination est augmentée.

Inversement, certains médicaments agissent sur le métabolisme des anticonvulsivants en inhibant ou en freinant leur métabolisme. Si les hydantoïnes sont le plus souvent en cause (tableau V) d'autres antiépileptiques peuvent se trouver concernés. On sait en effet que le taux plasmatique de la carbamazépine est augmenté après administration de Trioléandomycine (47) (T.O.A.). Cette action se manifeste souvent par des signes de surdosages corroborés par l'augmentation des taux sanguins.

En pratique, le problème des interactions pharmacocinétiques entre les antiépileptiques et les autres médicaments reste important

ABSORPTION	INTERACTIONS PHYSICOCHIMIQUES DIRECTES	
	Absorption	PH intestinal Flux sanguin mésentérique Mobilité intestinale
	Intestinale	Liposolubilité Transport transmembranaire actif Flore bactérienne
DISTRIBUTIONS	PH plasmatique Protéines de transport Protéines plasmatiques	
STOCKAGE TISSULAIRE		
BIOTRANSFORMATION	Inhibition enzymatique directe non spécifique Inhibition compétitive des enzymes de dégradation Induction ou répression globale des enzymes microsomiaux hépatiques	
ELIMINATION URINAIRE	Filtration	pH urinaire
	Réabsorption	Equivalence moléculaire
	Sécrétion tubulaire active	

TABEAU III

DIFFERENTS NIVEAUX D'INTERACTION PHARMACOCINETIQUE

INDUCTION	REPRESSION
Cytochrome P 450	Glucose-6-phosphatase
NADPH-P-450 réductase	ATP-ASE
Glucuronyl-transférase	Fatty acid desaturase
Phosphatase acide	Phospholipase
Ornithine décarboxylase	Phosphatase acide
Aldéhyde déshydrogénase	Glucuronidase
δ-amino levulinate synthétase	Cathesine B, C
Na ⁺ K ⁺ ATP ASE	Ribonuclease
RNA méthyltransférase	
Acetyl CoA carboxylase	

TABEAU IV

Influence du phénobarbital sur un certain nombre de groupes enzymatiques microsomaux (Référence (133)).

DROGUES ELEVANT LA CONCENTRATION PLASMATIQUE TOTALE DE PHENYTOINE		DROGUES DEPLACANT LA PHENYTOINE DE SES SITES PROTEIQUES PLASMATIQUES	
MEDICAMENTS	REFERENCES	MEDICAMENTS	REFERENCES
Bishydroxycoumarine	74	Diazoride	174
phényramidol	180	Ac. Salicylique	154
Disulfiram	94, 156	Phénylbutazone	125
Chloranphénicol	30	Sulfaphénazole	125
Isoniazide	99, 101	Oestrogènes	100
Pas		Propoxyphène	102
Cyclosérine		Chlorpromazine	100

TABEAU V

Médicaments élevant la concentration plasmatique du diphénylh-dantoïne et pouvant être à l'origine d'intoxication.

pour deux groupes d'entre eux : les oestroprogestatifs de synthèse (contraception orale) et les antivitamines K (traitements anticoagulants au long cours).

Si les barbituriques sont le plus souvent incriminés dans l'apparition accidentelle de grossesse, d'autres antiépileptiques peuvent être mis en cause ; il faut citer la carbamazépine, les hydantoïnes et certaines benzodiazépines. L'acide valproïque n'aurait par contre pas cet effet secondaire. L'importance de ces interactions rend peu fiable l'emploi des pilules minidosées ou séquentielles et nécessite un certain nombre de règles concernant la prescription des contraceptifs oraux chez les femmes épileptiques traitées (19)

Des patients traités par barbituriques et antivitamines K peuvent présenter des troubles de la crase sanguine lors d'un sevrage brusque des barbituriques. D'autres antiépileptiques peuvent être incriminés (hydantoïnes, carbamazépine) par l'interaction qu'ils exercent avec les antivitamines K au niveau des enzymes microsomiaux. En pratique, ce risque demeure faible (116) mais il nécessite malgré tout une certaine prudence dans l'adaptation des posologies relatives aux anticoagulants oraux.

2/ Interactions entre les antiépileptiques

L'effet sur l'efficacité d'un antiépileptique en association avec un autre antiépileptique est résumé dans le tableau VI. Ces interactions sont de même ordre que celles décrites précédemment et pose le problème de l'utilité de la polychimiothérapie et de ses avantages face à une monochimiothérapie qui, si elle n'est pas plus efficace, a le bénéfice d'une toxicité moindre au cours des traitements chroniques de très longue durée et d'une plus grande souplesse.

3/ Autoinduction enzymatique

Certaines drogues telles que la carbamazépine, présentent des phénomènes d'autoinduction enzymatique nécessitant l'augmentation des posologies après quelques jours de traitement.(35)

MEDICAMENT D'ORIGINE (red)	MEDICAMENT ASSOCIE	(red d'origine) VARIATION DU RAPPORT T/D	REFERENCES
PHENOBARBITAL	DIPHENYLHYDANTOINE	Augmenté	147
	CARBAMAZEPINE	Inchangé	26
	ETHOSUXIMIDE	Augmenté	114, 144, 165, 212
	CLONAZEPAM	Controversé	77, 152
DIPHENYLHYDANTOINE	PHENOBARBITAL	Controversé	20, 175
	PRIMIDONE	Inchangé	147
	CARBAMAZEPINE	Inchangé	18, 76, 169
	ETHOSUXIMIDE	Inchangé	169
	CLONAZEPAM	Controversé	17, 152
	VALPROATE SOD.	Controversé	130, 159, 160, 188
	SULTHIAME	Controversé	75
CARBAMAZEPINE	DIPHENYLHYDANTOINE	Diminué	26, 32, 186
	PHENOBARBITAL	Diminué	26, 32, 186
	PRIMIDONE	Diminué	186
	VALPROATE	Inchangé ou augmenté	18, 67, 69
VALPROATE SODIQUE	CARBAMAZEPINE	Inchangé ou diminué	15, 36, 130, 204
	PHENOBARBITAL	Diminué	204
	DIPHENYLHYDANTOINE	Diminué	204
	PRIMIDONE	Diminué	171
	ETHOSUXIMIDE	Inchangé	18, 171
	CLONAZEPAM	Inchangé	18, 171

Tableau VI : Interactions entre médicaments anticonvulsivants.

	PHENOBARBITAL	PHENYTOINE	CARBAMAZEPINE	VALPROATE
Amplitude et durée des potentiels post- synaptiques excita- teurs (EPSE)	diminuées	?	?	?
Potentialisation Post-tétanique	0	diminuée	diminuée	?
Conductances ioniques	diminuées	diminuées	diminuées	diminuées
Potentiels post-sy- naptiques inhibiteurs (EPHI)	très allongés	très allongés	?	allongés
Recapture du GABA	+++	+++	0	+
Recapture du glutamate	faible	+++	0	0
AsAT-Transaminase	-	-	-	inhibition compétitive
Succinyl-coenzyme A Deshydrogénase (SCoAD)	-	-	-	inhibition non compétitive
REFERENCES	26	20	114, 200	126

Tableau VII : Mécanisme d'action des anticonvulsivants majeurs.

D - Mode d'action des antiépileptiques majeurs

1/ Complexité de l'épilepsie

Le seul critère objectif de l'épilepsie est la corrélation temporelle entre un événement électrophysiologique, la pointe électroencéphalographique, isolée ou multiple en séquences diverses, ou la pointe-onde, ou la décharge rapide, et un événement clinique, la crise (28)

Il n'y a pas d'argument, actuellement, pour dire qu'un neurone présente des anomalies fonctionnelles telles qu'il puisse être défini comme un neurone "épileptique". On pense plutôt à parler d'anomalie des relations interneuronales et à l'aptitude anormale d'un ensemble de neurones du cortex à se synchroniser.

Le déclenchement de la crise serait caractérisé par des dépolarisations paroxystiques de grande amplitude qui ont été considérées par les physiologistes comme la sommation de plusieurs potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) survenant spontanément ou à la suite d'une stimulation afférente (128, 129). Par contre, l'étude des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) dans les mêmes conditions permet de les considérer comme normaux.

La propagation de la décharge critique au niveau du cortex ou aux structures sous corticales met en jeu des mécanismes synaptiques ou non synaptiques. Parmi les mécanismes synaptiques, une hypothèse séduisante est le phénomène de potentialisation post-tétanique (PPT) : lorsqu'une terminaison pré-synaptique est soumise pendant plusieurs secondes à une stimulation de haute fréquence, la réponse suivante à une stimulation isolée enregistrée dans le neurone post-synaptique sera supérieure à la normale pendant une période plus ou moins longue si l'on en juge par l'amplitude des potentiels post-synaptiques.

On conçoit alors que les bouffées de potentiels d'action puissent réaliser une stimulation tétanique qui potentialiserait la fonction des synapses excitatrices au voisinage du foyer. La région du cortex qui se situe à la périphérie d'un foyer s'organise fonctionnellement comme pour en limiter la propagation (165). De nouveau, on remarque que les mécanismes inhibiteurs paraissent intacts dans un cortex épi-

leptique et leur intervention est responsable dans la structure électro-encéphalographique de la crise du passage de la phase tonique à une phase clonique.

De nombreux travaux ont par ailleurs montré l'importance des échanges ioniques dans la génèse et la propagation des décharges paroxystiques. Il montrent en particulier une diminution de l'activité calcium extracellulaire au commencement des paroxysmes (81).

Enfin, dernièrement, on a mis en cause certains acides aminés notamment le GABA et le GLUTAMATE, qui ont retenu l'attention des biochimistes depuis l'observation, il y a un peu plus de 20 ans, de crises convulsives chez l'enfant survenant lors de carences en vitamines B6 (PYRIDOXINE) (207), coenzyme de la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) qui permet de synthétiser le GABA à partir de l'acide glutamique. Les convulsions, intraitables par les anticonvulsivants usuels, cédaient après administration de vitamine B6 ou de GABA. On comprend ainsi, dans le même ordre d'idées, que les convulsions induites par les hydrazides, utilisés comme antituberculeux, étaient due à une diminution de l'activité de la GAD par ces substances et donc à une diminution de la synthèse de GABA. Cela a amené par la suite, les biochimistes à considérer le GABA et le GLUTAMATE comme des neurotransmetteurs, le premier étant inhibiteur, le second excitateur, et, plus tard encore, à mettre en cause, un certain "déséquilibre" entre le GABA et le GLUTAMATE dans la génèse d'une activité épileptique (3).

2/ Application de ces données aux mécanismes d'action des antiépileptiques

- Phénobarbital et diphenylhydantoïne:

Ces drogues ont peu d'action sur la décharge en foyer ; par contre, elles bloquent la transmission de l'excitation initiale à d'autres structures. Le phénobarbital agirait essentiellement sur la propagation aux structures profondes sous corticales où il serait plus concentré (191), alors que la diphenylhydantoïne agirait surtout sur la propagation corticale, en la réduisant (146), mais aussi sur des neurones

inhibiteurs à distance du foyer, telles les cellules de PURKINJE au niveau du cervelet. Les cellules de Purkinje sont en effet activées par des doses thérapeutiques de DPH et on pense actuellement de plus en plus que la DPH agit sur les crises par ce biais (73). Le tableau VII résume l'action du phénobarbital et de la diphénylhydantoïne aux différents niveaux évoqués précédemment.

- Le valproate de sodium (tableau VII):

Les inhibiteurs de la GABA - Transaminase (enzyme de dégradation du GABA) ont suscité beaucoup d'intérêt. Seul le valproate est aujourd'hui commercialisé comme antiépileptique, du fait de son apparente absence de toxicité ; le DPA présente une grande analogie de structure avec le GABA (52) mais son action reste encore mal élucidée (185) et très controversée (28).

- Carbamazépine (tableau VII):

Le mécanisme d'action de la carbamazépine est encore très mal connu. La carbamazépine n'agit vraisemblablement pas par l'intermédiaire du système GABA mais plutôt au niveau des potentialisations post-tétaniques et des conductances ioniques membranaires qu'elle réduirait. Son action semble assez proche de celle de la diphénylhydantoïne.

E - Toxicité des antiépileptiques majeurs

1/ Généralités

Le nombre de cas publiés d'accidents ou d'effets indésirables dus aux médicaments antiépileptiques est considérable et de plus en plus important. Ce phénomène peut-être expliqué par la durée généralement longue des traitements suivis, par l'association de plusieurs médicaments pouvant révéler leur toxicité mais aussi par le développement actuel de la pharmacovigilance qui est telle que l'on voit aujourd'hui publier des accidents dus à l'intoxication par des drogues utilisées depuis longtemps. Les effets secondaires des principaux médicaments antiépileptiques sont résumés dans les tableaux VIII IX X et XI. Un certain nombre de problèmes restent cependant sans réponse :

. La fréquence de la polychimiothérapie fait qu'on ne sait pas très bien à quelle drogue revient tel effet secondaire,

EFFETS INDESIRABLES	RELATION AVEC LE TAUX PLASMATIQUE	REFERENCES
Sédation et somnolence	Inconstante	64
Excitation paradoxale	Inconstante	64
Nystagmus	Taux supérieur à 35 mg/l	-
Ataxie	Taux supérieur à 40 mg/l	-
Rachitisme gardénalique Syndrome Epaule-Main Syndrome de Dunuytren	Interférences avec le métabolisme phosphocalcique	21
Anémie mégaloblastique	Interférences avec les folates	83, 93
Hémorragie néonatale	?	46
Hépatite	? (Hypersensibilité)	218
Rash cutané	? (Hypersensibilité)	
Urticaire	- id -	
Syndrome de LYELL	- id -	
Polynévrites	? (Folates)	

Tableau VIII : Toxicité clinique apparaissant sous Phénobarbital.

EFFETS INDESIRABLES	MECANISMES SUSPECTES	REFERENCES
Nystagmus	Taux supérieur à 20 mg/l	63, 65
Ataxie	Taux supérieur à 30 mg/l	63, 65
Troubles psychiques divers	Taux supérieur à 40 mg/l	177
Aggravation de l'épilepsie	?	211
Ophtalmoplégie	?	198
Gingivite Hypertrophique	Hypersensibilisation	138
Syndrome Epaule-Main	Interférence avec le métabolisme phosphocalcique	54
Ostéomalacie	- id -	54
Rash cutanés	Hypersensibilisation	27
Dermatite exfoliatrice	- id -	27
Syndrome de Steven-Johnson	- id -	5
Hirsutisme, Hypertrichose	- id -	
Anémie mégaloblastique	Interférence avec le métabolisme des folates	53, 84, 179
Leucopénie, Agranulocytose	- id -	97, 187, 195
Thrombopénies	- id -	217
Anémie aplasique	?	4, 176
Lymphadénopathies	Hypersensibilisation	213
Syndrome lupique	- id -	109
Hépatite	- id -	80
POLYNÉVrites sensitivo-motrices	Interférence avec le métabolisme des folates	

Tableau IX : Signes de toxicité apparaissant avec la Diphénylhydantoïne.

. Il est très difficile d'apprécier la fréquence de ces accidents en raison du petit nombre d'études épidémiologiques.

. L'influence du taux plasmatique dans l'apparition de la toxicité reste parfois encore contradictoire ou mal connue. Par ailleurs ; la plupart des troubles relèvent d'une part d'un mécanisme de type hypersensibilité retardée, d'autre part d'interférences des drogues avec les grands métabolismes physiologiques, phosphocalcique et surtout avec le métabolisme des folates (132). Connaissant le rôle épiléptogène des folates certains auteurs ont émis l'hypothèse que des drogues telles que le Phénobarbital et la Carbamazépine exceraient leur action anticonvulsivante en partie par inhibition du métabolisme des folates (131)

2/ Cas particuliers : les effets tératogènes des anticonvulsivants

0,2 à 0,6 % des femmes enceintes sont épileptiques ; un certain nombre de complications peuvent survenir chez ces femmes et leurs enfants:

- aggravation de la fréquence des crises,
- complication de la grossesse et de la délivrance,
- modification de l'absorption et de l'élimination des médicaments antiépileptiques,
- risque de malformations congénitales chez l'enfant : Tératogénicité des anticonvulsivants.

Le problème de la tératogénicité s'est considérablement développé à la suite du drame de la thalidomide et de nombreuses recherches, parfois contradictoires, visent à définir le rôle tératogène des médicaments psychotropes et, entre autre, des antiépileptiques.

Tous les antiépileptiques, parmi ceux considérés dans cette étude, passent la barrière placentaire et dans le sang foetal (tableau II).

Les principales malformations rencontrées chez les nouveaux-nés de mères épileptiques traitées sont de trois types :

- Becs de lièvre
- Fentes palatines
- Malformations cardiaques

EFFETS INDESIRABLES	TAUX PLASMATIQUES	REFERENCES
Troubles gastriques	élevés	-
Somnolence	élevés	112, 134
Malaises	élevés	61, 134
Diplopie	élevés	112, 134
Ataxie, Vertiges	élevés	61, 134
Nystagmus	faibles	134
Paresthésies	-	61, 112
Leucopénies	?	199
Anémie hémolytique	non relié au taux	10
Anémie aplasique	- id -	44
Hyperéosinophilie	- id -	199
Anémie mégaloblastique	- id -	62
Eruptions cutanées diverses	- id -	-

Tableau X : Toxicité clinique apparaissant avec la Carbamazépine.

EFFETS INDESIRABLES	TAUX PLASMATIQUES	REFERENCES
Troubles digestifs	NON	194
Troubles de la vision		104
Malaises		104
Ataxie		104
Rash cutanés		104
Alopécie	DETERMINEES	104
Foulimie, prise de poids		-
Hyperglycinémie		86, 104
Hyperglycinurie		- id -
Somnolence		-
Hypofibrinogénémie		202
Thrombocytopénies		220
Hépatite		219

Tableau XI : Signes d'intoxication apparaissant avec le Valproate sodique.

Tous les antiépileptiques semblent impliqués mais de façon plus ou moins formelle. La tératogénicité serait plus fréquente avec la diphénylhydantoïne qu'avec le phénobarbital chez qui elle semble nulle ou négligeable (88) bien que certaines observations incitent parfois à la prudence (153).

Aucun cas de tératogénicité clinique n'a été rapporté jusqu'à présent avec l'emploi de la carbamazépine.

Quant au valproate de sodium, son apparition dans l'arsenal thérapeutique antiépileptique est encore trop récente pour que l'on puisse préjuger de son rôle tératogène chez l'homme ; il est cependant établi chez l'animal avec certitude.

Par contre, il ne semble pas exister de corrélation évidente entre le type d'antiépileptique utilisé et le type de malformation apparue. (141).

La fréquence des malformations congénitales apparaissant sous anti-épileptiques a été diversement appréciée par un certain nombre d'études rétrospectives. Les estimations varient entre 2 et 10 % (2,167,189) et sont parfois non significativement différentes des valeurs normales (111) de la fréquence de malformations chez les nouveaux-nés de mères non épileptiques estimées entre 2 et 3 %.

Quoiqu'il en soit, il paraît certain, à l'heure actuelle, que les femmes épileptiques traitées ont plus de risque de mettre au monde un enfant malformé que les femmes normales, ou les femmes épileptiques non traitées ; par contre, les antiépileptiques n'augmenteraient pas la fréquence des avortements spontanés ni des naissances prématurées (12,87).

CONCLUSION

Le caractère anecdotique et la relative rareté des malformations congénitales frappant le fœtus de mère épileptique traitée sont tels que peu de médecins recommandent l'abstention thérapeutique pendant la grossesse. A cours de celle-ci, chez les patientes traitées, on observe souvent une aggravation de l'épilepsie (145,95,201), notamment par l'augmentation des cléarances plasmatiques des drogues administrées

(12,13,35,37,105,166) dont le mécanisme, encore mal connu, serait une induction d'origine hormonale des enzymes microsomiaux hépatiques (37).

D'autres facteurs, enfin, peuvent influencer la fréquence des malformations chez les enfants nés de mères épileptiques :

- la maladie elle-même, qui pourrait être "tératogène" (189)
- un facteur social enfin : la malade porte en elle le stigmate de sa maladie, entraînant des particularités dans le choix de l'époux (14).

Mais le trop petit nombre actuel des études rétrospectives des malformations congénitales provoquées par les antiépileptiques incite malgré tout à la prudence dans l'emploi de ces drogues notamment sous forme d'associations médicamenteuses. L'effet tératogène des médicaments prescrits en monothérapie semble en effet peu probable actuellement (151).

Cependant, il est vraisemblable qu'un contrôle étroit des taux plasmatiques thérapeutiques des antiépileptiques devrait représenter un progrès important dans la prévention de ces accidents, surtout dans les débuts de grossesses.

F - DOSAGES PLASMATIQUES DES ANTIEPILEPTIQUES MAJEURS

1/ Intérêt des dosages

Sur un point de vue pharmacologique, l'intérêt du dosage des anticonvulsivants est triple :

- D'une part, pouvoir "prévoir" dans quel intervalle de concentration sera situé le taux plasmatique d'une drogue, en fonction de la dose administrée. La pharmacologie des antiépileptiques est encore mal connue et leur comportement obéit à des lois pharmacocinétiques complexes. La difficulté de maniement de certaines drogues comme les hydantoïnes est telle que de faibles variations de doses peuvent provoquer des surdosages et des signes de toxicité (29,48,115,170)

- D'autre part, l'importance des interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et les autres médicaments (74,100) ou entre les antiépileptiques eux-mêmes, est responsable de variations de concentrations plasmatiques, soit dans le sens de taux insuffisants soit dans le sens de surdosages entraînant à la longue des signes de toxicité chez des malades généralement traités au long cours.

- Enfin, dans certaines circonstances particulières :

. Insuffisance rénale ou hépatique (98,123,215).

. grossesse (12,13,37,105,166).

entraînant des variations dans les clearances plasmatiques des médicaments.

2/ Technique de dosage

Les antiépileptiques sont dosables dans les liquides biologiques par des techniques classiques utilisées pour doser tous les médicaments (tableau XII).

Ces techniques, très fiables, peuvent cependant présenter un certain nombre d'erreurs (163) que le laboratoire doit s'efforcer de minimiser. En effet, une erreur de 30 % sur la concentration de diphénylhydantoïne ou de phénobarbital peut entraîner une modification radicale du traitement du malade. Chaque laboratoire doit donc essayer de s'en tenir à une erreur maximum de 10 % pour s'assurer une variation interne minimale. La qualité du contrôle est de maintenir les erreurs au minimum et de permettre au laboratoire de reconnaître correctement et le plus tôt possible la perte de ce contrôle.

3/ Taux plasmatiques thérapeutiques des anticon- vulsivants

Les médicaments antiépileptiques ont donné lieu à la détermination statistique d'intervalles thérapeutiques de concentration plasmatique définis entre une zone infrathérapeutique des concentrations inférieures et une zone toxique des concentrations supérieures.

La zone thérapeutique de chaque antiépileptique considéré comme majeur est reportée sur le tableau XIII.

Remarques

- les valeurs de ces taux dits "thérapeutiques" et "toxiques" sont statistiques et donc sujettes à caution.
 - le taux plasmatique n'est qu'un reflet très grossier de la cinétique du médicament dans l'organisme.
 - enfin, la relation entre ces taux plasmatiques et les modifications intervenant au niveau du cortex épileptique n'est pas connue.
-

	PROPOSITION	PROPOSITION	PROPOSITION
1	$10_1 \leq 10_2$	$4_1 \leq 4_2$	$40_1 \leq 40_2$
2	$7_1 \leq 7_2$	$3_1 \leq 3_2$	$2_1 \leq 2_2$
3	$1_1 \leq 1_2$	$4_1 \leq 4_2$	$7_1 \leq 7_2$
4	$5_1 \leq 5_2$	$5_1 \leq 5_2$	$10_1 \leq 10_2$
NOTES : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7			

Tableau VIII : Liste des opérations de transformation utilisées par les auteurs.

Opération	Propriété	Propriété	Propriété	Propriété
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Tableau VII : Techniques de dosage utilisées (1), et naturellement utilisées (2).

P R E M I E R E P A R T I E

- I - T E C H N I Q U E D ' E T U D E
- II - M A T E R I E L D ' E T U D E
- III - T R A I T E M E N T A N T I E P I L E P T I Q U E
- IV - R E S U L T A T S D E S T R A I T E M E N T S A N T I E P I L E P T I Q U E S
- V - C O N C L U S I O N S D E L A P R E M I E R E P A R T I E

I/ TECHNIQUE D'ETUDE

A - Etude d'un fichier de dossiers "informatisés"

1) Le fichier

Cette étude est réalisée à partir de 2 types de dossiers :

- un dossier médical traditionnel.
- un dossier "informatisé".

Ces dossiers sont constitués pour chaque malade bénéficiant d'un dosage plasmatique de médicament.

1-1) Le dossier médical traditionnel:

- il est constitué par le médecin prescripteur.
- il est unique pour chaque malade.

Ce dossier comprend :

- les antécédents pathologiques du malade.
- l'histoire actuelle de sa maladie ; les résultats des examens cliniques successifs.
- les résultats des éventuels examens complémentaires (radiologique, tomодensitométrie, ect...).
- enfin, les conclusions à l'issue de chaque consultation du malade dans le service et les éventuelles modifications du traitement.

Il s'agit d'un document individuel qui reste au sein du Service ; il bénéficie du secret médical et ne peut être consulté que par l'équipe médicale.

Ce document ne peut-être utilisé que pour une étude pharmacocinétique et clinique individuelle, apportant des nuances complémentaires éventuellement nécessaire à l'étude du dossier informatisé.

1-2) Le dossier informatisé

Il s'agit d'un document constitué de telle sorte que les données qui y sont mentionnées puissent être stockées par un système informatique afin d'en permettre une exploitation rétrospective et statistique.

Chaque dossier correspond à un dosage unique d'anticonvulsivants de telle sorte qu'à chaque malade correspond un ou plusieurs dossiers informatisés en fonction du nombre de dosages qui ont été pratiqués.

Il comprend :

- un numéro d'identification à 6 chiffres.
- le numéro d'ordre du dosage.
- neuf pages contenant 181 questions ou "variable origine" d'originalité ou quantitatif concernant le malade.

L'identité du malade, son sexe, sa date de naissance, son poids ainsi que la date de consultation sont également codés par ses variables.

Remarques

- seuls les taux plasmatiques des quatre anticonvulsivants majeurs sont mesurés dans cette étude.
- les métabolites ne sont pas dosés.
- mais le dossier est conçu de telle sorte que l'on pourra également envisager l'étude des taux plasmatiques des autres anticonvulsivants (notamment les benzodiazépines) et étendre les dosages aux différents milieux biologiques autres que plasmatiques (LCR, urinaire), en dehors de la salive qui n'est pas mentionnée dans le dossier actuel, en raison des difficultés de fiabilité liées aux variations du pH salivaire.

1-3) Le fichier de dossiers informatisés

L'ensemble des dossiers signalétiques "informatisés" sont collectés et enregistrés sur un fichier programmé au CENTRE D'INFORMATIQUE ET DE STATISTIQUES DES HOSPICES CIVILS DE LYON, qui a fourni toutes les données nécessaires à la réalisation de ce travail.

Ce fichier porte le numéro de code U 58 et le titre "ETUDE DES ANTICONVULSIVANTS".

Au total, 840 dossiers sont ainsi stockés sur "bande informatique", correspondant aux 840 dosages d'anticonvulsivants pratiqués en deux ans chez 615 malades épileptiques suivis par le LABORATOIRE D'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE de l'HOPITAL NEUROLOGIQUE DE LYON (Pr COURJON).

Ce fichier a été mis en place en 1978 et concerne les épileptiques ayant consulté entre le 1er Janvier 1978 et le 1er Janvier 1980 ; il a été remplacé en 1980 par un fichier de constitution plus facile, dans le but d'éviter un certain nombre d'imperfections dans le remplissage ou d'oublis de la part des médecins consultants.

2) Procédure : mode d'utilisation du fichier

Pour pouvoir traiter les données enregistrées par système informatique, il a fallu s'initier à un langage "informatique" particulier que nous avons été dans l'obligation d'acquérir personnellement pour réaliser cette étude.

2-1) Description du système informatique utilisé

Le système informatique employé est le système "SOS V25" (Selections et Opérations Statistiques). Ce système assure la totale gestion des dossiers ; un code "document" V78 ou U58 permet l'identification des travaux effectués. Enfin diverses modifications peuvent être apportées par l'utilisation de codes spéciaux (mise à jour, annulations, "mouvements" de correction).

Dans ce système informatique, le dossier est constitué :

- d'une partie fixe : identité administrative du malade.
- de parties secondaires constituées en partie par les dosages pratiqués successivement. A chaque dosage correspond un "chapitre". Chaque "chapitre" peut-être éliminé indépendamment.

2-2) Procédure d'exploitation : problème de l'interrogation

Pour pouvoir intervenir au niveau de ce fichier, il est fait appel soit aux "variables origines" notées par la lettre V et identifiées par un numéro, soit à la création d'autres variables compatibles avec le système et appelées "OPERANDES".

Le langage est possible par l'emploi de termes relationnels appelés "OPERATEURS".

2.2.1) Mode d'exploitation des variables "origine" d'ordre quantitatives

Un certain nombre d'opérations arithmétiques peuvent être effectuées sur ces variables quantitatives, à l'aide d'opérateurs mathématiques classiques :

Exemple :

- Addition de quantités non nulles "+"
- Opérateur de multiplication "x"
- Opérateur de division "/" (SLASH)
- Opérateur logarithmique "LGN"
- ect....

Une opération arithmétique effectuée sur ces variables aboutit à la création d'une nouvelle variable quantitative nommée "VARIABLE TRANSGENEREE"

2.2.2.) Mode d'exploitation des variables "origine" d'ordre qualitatives

Ces variables indiquent la présence d'un caractère qualitatif ; des nuances ou des précisions sur ces caractères sont apportées sous forme de codes associés.

Ces variables ne sont que dénombrables ; aucune opération arithmétique ne peut logiquement être effectuée.

L'exploitation des codes nécessite l'emploi d'un certain nombre d'opérateurs de relation :

Exemple :

- Opérateur d'égalité : EQ (EQUAL)
- Supériorité : stricte GT (Greater Than), équivaut au sigle ">"
non stricte (Greater or Equal) GE ; équivaut
au sigle ">,"
- Infériorité : stricte LT (Lower Than)
non stricte : LE

Diverses opérations logiques entre variables qualitatives sont possibles dans ce système informatique. Ces opérations s'appuient sur la théorie et le langage ensembliste.

Exemples d'opérateurs de relation "logique" :

- /ET : équivaut au "ET" de la théorie des ensembles
- /ØU : " " "OU INCLUSIF"
- /ØUX : " " "OU EXCLUSIF"

Ces opérations aboutissent à la création de variables qualitatives de "CONDITION".

2.2.3.) Relations entre variables quantitatives et variables qualitatives

a) Transformation d'une variable quantitative en une variable qualitative

Cette opération devient possible par la création de variable "CONDITION".

Elle est possible sur toute variable quantitative "ORIGINE" ou "TRANSGENEREE".

b) Passage d'une variable qualitative à une variable quantitative

Un certain nombre de variables qualitatives sont dénombrables par la création d'une variable quantitative "TRANSGENEREE".

Cette opération nécessite un opérateur de "COMPTAGE" (/A).

L'opération est possible également à partir de variable "CONDITION".

2.2.4.) Classes de variables

Dés opérations de classement peuvent être effectuées et permettent l'obtention de tableaux à deux entrées directement interprétables par l'utilisateur.

Donc deux types de classées sont possibles :

- Classées de variables quantitatives ou numériques (opérateur CLN) créées à partir de variables quantitatives "ORIGINE" et/ou "TRANSGENEREES".

- Classées de variables d'ordre qualitatif (opérateurs CLA, CLTØ) créées à partir de variables qualitatives "ORIGINE" ou/et "CONDITION".

2-3) Validité statistique des résultats obtenus

La signification statistique des résultats obtenus peut-être directement évaluée à la suite des opérations effectuées par simple demande codée avant l'introduction des questions.

Ainsi peuvent être obtenus :

- des opérations de moyenne (opérateurs "MØY") analysées par des tests de signification statistique (STUDENTS et ANALYSE DE VARIANCE)
- des opérations de CORRELATION statistique (opérateur "CØRR")
- des tests de type X^2 sur les dénombrements à effectifs élevés.

2-4) Conclusion

Ce système informatique permet donc de consulter le fichier et d'obtenir une multitude de renseignements pouvant être immédiatement exploités et interprétés par le statisticien et le médecin. L'avantage de cette méthode réside dans sa rapidité de mise en oeuvre offrant un gain de temps non négligeable dans l'étude de populations à effectifs élevés.

La procédure permettant l'obtention des résultats présentés dans la suite de cette étude comprend alors les étapes suivantes :

- Ecriture des questions en langage normal
- Transcription des questions en langage "informatique"
- Mise de questions sous forme de "cartes perforées" à raison d'une carte perforée par question.
- Premier passage des cartes pour vérifier la compatibilité des questions avec le système informatique (compilation).
- Second passage, pour le traitement de l'ensemble des questions ; le passage est la phase d'exploitation des questions.

B - Techniques de dosages utilisées

1) Méthodes employées

Quatre médicaments sont dosés :

- Le PHENOBARBITAL
- La DIPHENYLHYDANTOINE

- La CARBAMAZEPINE
- Le VAPROATE DE SODIUM

Ces médicaments sont considérés comme majeurs par la fréquence de leur prescription ; il sont facilement dosables en technique de routine.

Trois d'entre eux sont dosés par la technique immunoenzymologique en phase homogène (EMIT):

- Le PHENOBARBITAL
- La DIPHENYLHYDANTOINE
- La CARBAMAZEPINE

Cette technique consiste à évaluer la concentration d'un médicament par voie immunologique, c'est à dire par une réaction antigène/anticorps, l'antigène étant le médicament à doser. Cette réaction est révélée par voie enzymatique ; la technique est dite "homogène" car elle ne nécessite pas d'étape de séparation entre la réaction immunologique et son évaluation.

Les dosages ont été réalisés par le laboratoire de biochimie de l'HOPITAL NEUROLOGIQUE (Pr QUINCY) et le Service Pharmaceutique de l'HOPITAL CARDIOLOGIQUE DE LYON (Pr. FERRY, Ph. Chef).

Le quatrième médicament, le VALPROATE, est dosé par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ; contrairement à la technique précédente, la CPG à l'avantage d'être utilisable au "coup par coup". Le principe de la CPG est d'analyser le médicament à doser après évaporation à haute température dans un chromatographe unicolonne à ionisation de flamme.

Les dosages ont été effectués par le Service Pharmaceutique de l'HOPITAL J. COURMONT-SAINT-EUGENIE (J.C. PLASSE ; Ph. Chef).

2) Les prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont codifiés, en particulier le temps et le délai de prélèvement, et les conditions du prélèvement.

2-1) Délai de prélèvement

Dans la surveillance d'un traitement chronique, le premier prélèvement doit-être effectué après au moins 5 demi-vie du médicament. Ce délai est nécessaire pour atteindre le niveau d'équilibre ou "STEADY STATE", où la concentration plasmatique moyenne reste constante pour une posologie et un rythme d'administration constants.

Dans le cadre d'une consultation hospitalière, cette condition de délai ne peut pas toujours être vérifiée d'où la difficulté d'interprétation des taux plasmatiques obtenus qui ne correspondent pas à un délai standard de prélèvement. Cette influence est du reste d'autant plus minime que la demi-vie du médicament est allongée.

2-2) Conditions du prélèvement

Le prélèvement est effectué dans un tube contenant un anticoagulant (COMPLEXON) au cours de la consultation dans le Service. Puis il parvient immédiatement au laboratoire pour un dosage immédiat ; sinon, il est centrifugé et le plasma congelé.

Le prélèvement arrive au laboratoire accompagné du dossier informatisé apportant les informations nécessaires à une première interprétation et pouvant parfois permettre l'explication de résultats apparemment aberrants.

2-3) Résultats du dosage

Le résultat du dosage est noté sur la dernière feuille du dossier informatisé qui est rendu au médecin prescripteur, avant sa mise en mémoire sur bande magnétique par le Service Informatique.

II - MATERIEL D'ETUDE

II/ MATERIEL D'ETUDE : LA POPULATION D'EPILEPTIQUES

A - Généralités

615 épileptiques sont considérés dans cette étude ; chez ces malades a été pratiqué un premier dosage sanguin et a été rempli un premier dossier signalétique "informatisé".

L'origine de ces malade est triple, en effet :

- Certains sont suivis en consultation par les médecins du Service d'électroencéphalographie de l'Hopital Neurologique (Pr COURJON)

- D'autres sont envoyés pour un dosage par des médecins de la région lyonnaise.

- Enfin, un certain nombre sont hospitalisés et envoyés pour un dosage, à titre de consultation externe par les Services de Neurologie ou de Neurochirurgie proches du laboratoire d'E.E.G.

La population de ces malades est donc caractérisée par la pluralité de ses prescripteurs.

1/ Sexe des malades (Tableau 1)

Sur l'ensemble de la population présente, le sexe masculin est rencontré dans environ 60 % des cas, le sexe féminin, 40 %.

Ce résultat va dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'épilepsie est une maladie plus fréquente dans le sexe masculin (39,69,119), bien que cette notion soit encore aujourd'hui très discutée (120).

2/ Age des malades

L'âge des malades lors de la première consultation ou de la consultation du premier dossier est de :

- $30,6 \pm 14,7$ ans
- minimum : 6 mois
- maximum : 76 ans

	EFFECTIF	POURCENTAGE
SEXE MASCULIN	366	59,7 %
SEXE FEMININ	247	40,2 %
TOTAL	613	100,0 %

TABLEAU 1.

SEXE DES MALADES DE LA POPULATION D'EPILEPTIQUES

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
AGE	EFFECTIFS	%	EFFECTIFS	%	EFFECTIFS	%
MOINS DE 15 ANS	54	14,8	30	12,2	84	13,7
MOINS DE 30 ANS	181	49,5	145	58,7	326	53,1
MOINS DE 45 ANS	300	81,9	205	83,0	505	82,4
MOINS DE 60 ANS	355	97,0	239	96,7	594	96,9
SUPER. A 60 ANS	11	3,0	8	3,2	19	3,1
TOTAL	366	1000	247	100	613	100

TABLEAU 2

REPARTITION DES SEXES AVEC L'AGE

	SEXE MASCULIN	SEXE FEMININ	TOTAL
MOINS DE 5 ANS	4	4	8
5 A 10 ANS	13	6	19
10 A 15 ANS	37	20	57
15 A 20 ANS	37	39	76
20 A 25 ANS	52	33	85
25 A 30 ANS	38	43	81
30 A 35 ANS	48	31	79
35 A 40 ANS	36	11	47
40 A 45 ANS	35	18	53
45 A 50 ANS	23	11	34
50 A 55 ANS	20	12	32
55 A 60 ANS	12	11	23
60 A 65 ANS	3	4	7
65 A 70 ANS	5	3	8
70 A 75 ANS	2	0	2
75 A 80 ANS	1	1	2
PLUS DE 80 ANS	0	0	0
TOTAL	366	247	613

TABLEAU 3

REPARTITION DE LA POPULATION DES MALADES EN FONCTION

L'âge diffère peu entre les sexes :

- 31,1 $\pm$ 14,6 dans le sexe masculin
- 29,8 $\pm$ 14,7 dans le sexe féminin

Il s'agit d'une population jeune, puisque : (Tableau 2)

- 53 % des malades ont moins de 30 ans.
- 82 % ont moins de 45 ans.
- 61,5 % ont entre 10 et 20 ans.
- 13 % ont moins de 15 ans.
- 3 % ont plus de 60 ans seulement.

La prédominance masculine précédemment évoquée existe à chaque tranche d'âge, mais la population féminine est dans l'ensemble plus jeune puisque : (Tableau 3)

- ont moins de 30 ans, 58,7 % des malades de sexe féminin ; 49,5 % dans la population masculine.
- cette situation s'équilibre à 45 ans environ.

Le détail de la répartition des âges est donnée par le tableau numéro 3.

3/ Poids des malades à la première consultation

Le poids a été relevé chez 610 malades ; ce nombre correspond à un taux d'observation de 99,1 %.

Le poids de la population d'épileptiques étudiée est de (tableau :

- 59,9 $\pm$ 15,7 kg
- 63,5 $\pm$ 16,6 kg dans le sexe masculin
- 54,6 $\pm$ 12,5 kg dans le sexe féminin

Ces valeurs sont comparables au poids moyen de la population normale où le poids du sexe masculin est significativement supérieur au poids du sexe féminin.

La répartition des poids en fonction de l'âge est sensiblement comparable à celle de la population normale (Tableau 5)

	SEXE MASCULIN	SEXE FEMININ	POPULATION TOTALE
POIDS (KG)	63,5 $\pm$ 16,6	54,6 $\pm$ 12,5	59,9 $\pm$ 15,7
MINIMUM	9,0	3,5	3,5
MAXIMUM	106,0	100,0	106,0
EFFECTIFS	365	245	610

TABLEAU 4

POIDS DES MALADES

AGE	< 40 KG		40 A 60 KG		60 A 80 KG		> 80 KG		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
INFER. 15 ANS	55	65,5	27	32,1	2	2,5	0	0,0	84	100
15 A 30 ANS	2	0,8	110	45,5	117	48,3	13	5,3	242	100
30 A 50 ANS	0	0,0	54	25,3	121	56,8	38	17,8	213	100
SUPER. 50 ANS	0	0,0	12	16,4	50	68,5	11	15,0	73	100
TOTAL	57	9,3	203	33,1	290	47,4	52	8,5	612	100

TABLEAU 5

REPARTITION DU POIDS EN FONCTION DE L'AGE DES EPILEPTIQUES

Enfin, on observe une stabilisation du poids des malades entre 15 et 20 ans.

4/ Délai de consultation des malades

Cette notion rend compte de l'âge de la maladie au moment où a été rempli le dossier "informatisé".

L'âge de l'épilepsie lors de la première consultation a été précisé chez 542 malades ; ce nombre correspond à un taux d'observation de 90 % environ.

L'ancienneté de la maladie est en moyenne de 12 ans dans la population chez qui la date de première crise a pu être précisée.

On observe une variation sensible entre les sexes :

- sexe masculin (335) ; âge moyen de l'épilepsie 11 ans
- sexe féminin (217) ; " " " " 13 ans
- population totale (542) ; âge moyen de la maladie : 12 ans environ

5/ Conclusion

Il s'agit donc d'une population jeune, dont le poids se situe dans la moyenne de la population normale.

Le sexe masculin prédomine par sa fréquence mais la population féminine est dans l'ensemble plus jeune.

Enfin, le délai de consultation est plus élevé dans le sexe masculin, évoquant une apparition plus précoce de la maladie dans le sexe féminin ; mais seule une exploitation statistique des données pourra juger la validité de cette dernière hypothèse.

B - Nature des crises

1/ Types de crises observées

1-1) Introduction

Les types de manifestations épileptiques observés dans la population de malades étudiée sont présentés comme suit, d'après la classification internationale (58).

- Les types de crises généralisées.
- Les types de crises partielles.

Les malades font :

- Des crises généralisées.
- Des crises partielles.
- Des crises partielles secondairement généralisées.
- Des états de mal partiels ou généralisés.

La répartition des types généralisé et partiel sur le total des épilepsies observées est indiqué dans le tableau 6.

La répartition des types de crises par âge est indiqué dans le tableau 7.

Au total, la répartition des deux types de manifestations critiques est sensiblement égale dans l'ensemble des crises observées dans la population épileptique.

Les crises généralisées prédominent cependant dans le sexe féminin ; on observe une plus grande fréquence des crises partielles dans le sexe masculin.

Enfin, les crises généralisées semblent atteindre des malades plus jeunes que ceux présentant des crises partielles (cf. tableau 7).

1-2) Types de crises généralisées

Ce groupe comprend les épilepsies dont la séméiologie, généralisée,

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL CRISES PAR TYPE	
	N°	%	N°	%	N°	%
CRISES GENERALISEES	199	47,8	162	54,7	361	50,7
CRISES PARTIELLES	217	52,2	134	45,3	351	49,3
TOTAL CRISES/SEXE	416	100	296	100	712	100

TABEAU 6

REPARTITION DES TYPES DE CRISES GENERALISEES ET PARTIELLES
SUR LE TOTAL DES EPILEPSIES OBSERVEES DANS LA POPULATION
EPILEPTIQUE

	EFFECTIFS			
	CRISES GENERALISEES		CRISES PARTIELLES	
	N°	%	N°	%
AGE INFÉRIEUR A 15 ANS	40	11,0	32	9,0
15 A 30 ANS	165	45,0	142	40,3
30 A 50 ANS	111	30,6	139	39,4
AGE SUPÉRIEUR A 50 ANS	46	12,7	49	13,9
TOTAL	362	100	362	100

TABEAU 7

REPARTITION DES TYPES DE CRISES ENTRE LES AGES

est la suivante :

- Les crises généralisées tonico-cloniques ou "grand mal".
 - Les crises de type ABSENCE - PETIT MAL simple ou complexe.
- Le "petit mal" complexe se différencie de l'absence simple :
- Par son point de départ frontal interne qui en fait discuter le caractère "généralisé".
 - Par l'existence sur le plan clinique d'une composante motrice (atonique, rétropulsive, myoclonique) ou à type d'automatisme.
 - Par son pronostic particulièrement péjoratif par rapport à celui des absences simples.
- Les myoclonies.
 - Les crises atoniques.
 - Les crises toniques globales.
 - Les crises généralisées secondaires type syndrome de WEST ou syndrome de LENNOX-GASTAUT.

1-2-1) Répartition entre les sexes

La répartition des différents types de crises généralisées entre les sexes est indiquée dans le tableau 9.

Parmi les types de crises survenus, la population masculine est plus fréquemment atteinte que le sexe féminin pour ce qui concerne :

- les crises tonicocloniques.
- Les myoclonies (ceci, contrairement à la littérature).
- les absences petit mal de type complexes.

Cette situation s'inverse lorsqu'il s'agit des crises atoniques et toniques globales ; mais la faiblesse des effectifs ne permet pas de conclure sur la signification statistique de cette différence.

1-2-2) Âges des épilepsies généralisées

La répartition des types de crises généralisées en fonction de l'âge est représentée sur la figure 1.

On retrouvera la distribution des effectifs sur les tableaux 8,

10, 11 .

	PROB. D'UNE CRISE DANS LES 24 H. SUIVANTES (%)	PROB. D'UNE CRISE DANS LES 12 H. SUIV. (%)	CONCLUSION
Crises tonico-cloniques généralisées	10,1 + ou - 4,0	0,96	non liées à l'âge
Absences simples	1,2 + ou - 2,7	0,50	?
"Petit mal" complexe	7,2 + ou - 4,3	0,80	liées à l'âge
Crises toniques	1,0 + ou - 3,0	0,27	liées à l'âge *
Crises toniques glob.	2,4 + ou - 4,9	0,34	liées à l'âge *
Myoclonies	7,6 + ou - 2,6	0,28	non liées à l'âge

TABIEAU 8

ETUDE DES RELATIONS ENTRE LE TYPE DE CRISE ET L'AGE DU MALADE

(*) : sous réserve des faibles effectifs concernant ces types de crise dans la population épileptique étudiée.

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
Cr. tonico-clon. ou "grand mal"	141	70	101	62	242	67,2
Absences simples	9	4,5	17	10,5	26	7,2
"Petit mal" compl.	25	12,5	42	25,9	67	18,4
Myoclonies	21	10,5	15	9,3	36	10,0
Cr. toniques	2	1	8	5	10	2,7
Cr. Ton. glob.	1	0,5	4	2,5	5	1,4
Spasmes en flexion du bras droit	0	0	1	0,6	1	0,3
TOTAL	199	100	164	100	363	100

TABIEAU 9

CRISES CENTRALISEES - REPARTITION ENTRE LES SEXES

Tous les types d'épilepsies généralisées concernent en majorité des malades âgés de moins de 30 ans ; en effet :

- 53 % des malades présentant des crises tonico-cloniques.
- 52 % des malades présentant des "absences" simples.
- 63 % des malades présentant des absences complexes.
- 61 % des malades sujets à des myoclonies.
- La totalité des malades présentant des crises atoniques.
- 80 % des malades atteints de crises toniques globales, ont moins de 30 ans.

Ceci est en rapport avec la jeunesse de la population épileptique étudiée (53 % ont moins de 30 ans), car :

- On observe peu de variation dans la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques rapportée aux tranches d'âge de 5 ans ; Cette fréquence est de $30,4 \% \pm 7,2$ dans les populations de malades rapportées aux tranches d'âge de 5 ans (cf. tableau 8). Le coefficient de corrélation entre le nombre de malades atteints de crise tonico-clonique et le nombre total de malades par tranche d'âge est en effet voisin de l'unité.

- De même, il ne semble pas exister de relations entre l'existence de myoclonies et l'âge des malades.

- Par contre, les crises de types absence complexes, atoniques et toniques globales concernent essentiellement une partie très jeune (moins de 15 ans).

- Enfin, les crises de type absence-Petit mal à symptomatologie simple sont réparties de telle sorte qu'il est difficile de conclure sur leur relation avec l'âge des malades qui en sont atteints.

1-2-3) Conclusion

Plus de la moitié des malades de la population épileptique étudiée présentent des crises de type généralisées. Ces types de crises sont essentiellement représentés par les crises tonico-cloniques, les absences simples et les myoclonies, qui en constituent plus de 80 %.

	Infér. 15 ans	15 à 30 ans	30 à 50 ans	Supér. 50 ans	Total
Crises toniques globales	14	117	79	35	245
Absences simples	4	9	7	5	25
"Petit mal" complexes	9	17	12	3	41
Myoclonies	4	18	12	2	36
Crises atoniques	3	7	0	0	10
Crises toniques globales	3	1	1	0	5
Spasme en flexion	1	0	0	0	
TOTAL	40	165	111	45	

TABEAU 10

REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES DE CRISES GENERALISEES EN FONCTION DE L'AGE

	Cr. Ton.-clon.	Absences simples	"Petit mal" complexes	Myoclonies	crises atoniques	crises toniques globales
MOINS DE 30 ANS	53,0	52,0	63,4	61,1	100,0	80,0
PLUS DE 30 ANS	47,0	48,0	36,6	38,9	0,0	20,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

TABEAU 11

REPARTITION DES CRISES GENERALISEES EN FONCTION DE L'AGE

	EFFECTIFS	% CRISES PARTIELLES	% TOTAL CRISES
Cr. partielles élémentaires sensitives	42	12 %	5,8 %
Cr. partielles élémentaires adversives et/ou vocalisat.	87	24,7 %	12,1 %
Cr. partielles élémentaires toniques et/ou cloniques	61	17,3 %	8,5 %
Crises partielles élémentaires à symptomatologie sensorielle	25	7,1 %	3,5 %
Cr. partielles à symptomatolo. complexe	137	39,0 %	19,2 %
TOTAL	352	100,0 %	49,3 %

TABEAU 12

DIFFERENTS TYPES DE CRISES PARTIELLES OBSERVEES DANS LA POPULATION

Les crises tonico-cloniques sont présentes chez près de 40 % des malades concernés dans cette étude, et constituent plus des 2/3 des crises généralisées ; elles prédominent dans le sexe masculin et leur présence ne varie pas avec l'âge des malades.

Un peu plus de 10 % des malades présentent des crises de type absence petit mal. La répartition est sensiblement la même dans les absences à symptomatologie simple que dans les absences dites "complexes". Par contre, ce dernier type de crise concerne essentiellement des malades très jeunes, âgés de moins de 10 ans pour la plupart.

Enfin, les crises de type atonique, toniques globales ou spasme en flexion concernent environ 2,0 % des malades, âgés de moins de 15 ans pour la plupart.

1-3' Les types de crises partielles

1-3-1) Introduction

Les types de crises partielles constituent un peu moins de la moitié des crises rencontrées chez les malades de la population étudiée.

Pour des raisons pratiques et du fait de la faiblesse des effectifs disponibles concernant certaines crises partielles élémentaires, il nous a semblé nécessaire de les regrouper en trois parties (cf. tableau 13) :

- Les crises partielles élémentaires toniques, cloniques ou tonico-cloniques.
- Les crises partielles élémentaires adhésives et/ou vocalisatrices.
- Les crises partielles élémentaires à symptomatologie sensitive.

De même, tous les types de crises partielles élémentaires à symptomatologie sensorielle seront réunis sous ce seul titre sans distinction des différents types sémiologiques.

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
CPE sensibles	28	13	13	9,7	41	11,6
CPE adversives et/ou vocal.	58	26,7	30	22,3	88	25,0
CPE toniques et/ou cloniq.	39	18,0	22	16,4	61	17,3
CPE sensorielles	15	7,0	9	6,7	24	6,8
Crises partielles à symptomatologie complexe	77	35,4	60	44,7	137	39,0
TOTAL	217	100	134	100	351	100

TABEAU 13

REPARTITION DES CRISES PARTIELLES EN FONCTION DES SEXES : TABLEAU
EFFECTIFS

	FREQUENCE D'APPARITION PAR TRANCHE D'AGE DE 5 ANS	COEF. CORRELATION % PAR AGE SUPER.	CONCLUSION RELATION AVEC L'AGE
CPE sensibles	4,9 ± 4,4 % / 5 ans	0,75	?
CPE advers. et/ou vocal.	11,9 ± 3,8 % / 5 ans	0,05	NON
CPE tonique et/ou cloniq.	9,2 ± 7,1 % / 5 ans	-0,76	OUI
CPE sensorielles	2,8 ± 2,0 % / 5 ans	0,67	?
CPE complexes	18,7 ± 6,5 % / 5 ans	De 5 à 30 ans : 0,91 De 30 à 60 ans : - 0,95	?

TABEAU 14

RELATION ENTRE L'AGE DES MALADES ET LA NATURE DES CRISES PARTIELLES

1-3-2) Crises partielles à symptomatologie élémentaire (C.P.E.)

Ces crises, à symptomatologie simple, constituent plus de 60 % des crises partielles rencontrées dans la population épileptique étudiée.

Elles constituent près de 30 % du total des crises rencontrées chez les malades.

Les crises partielles élémentaires sont : (cf. tableau 13)

- A symptomatologie motrice dans 68,8 % des cas.
- A symptomatologie sensitive dans 19,5 % des cas.
- A symptomatologie sensorielle dans 11,6 % des cas.

Les crises partielles élémentaires à symptomatologie motrices concernent :

- Les crises adversives et/ou vocalisatrices dans près de 60 % des cas.
- Les crises partielles toniques et/ ou cloniques dans environ 40 % des cas.

Le sexe masculin prédomine dans tous les types de Crises partielles élémentaires motrices, sensibles et sensorielles.

Par contre, il n'existe pas de prédominance nette de tel ou tel type de crises partielles élémentaires dans un sexe particulier dans la population de malades étudiée.

Une prédominance du sexe féminin semblerait s'exercer dans les C.P.E. toniques et/ou cloniques et sensorielles, aux dépens des C.P.E. sensibles et adversives et/ou vocalisatrices qui concernent davantage le sexe masculin. Mais le problème reste posé, quant à la signification statistique de cette différence.

En dehors des crises toniques et/ou cloniques, il ne semble pas y avoir de relations entre l'âge et la nature de l'épilepsie partielle (Cf. figure 1).

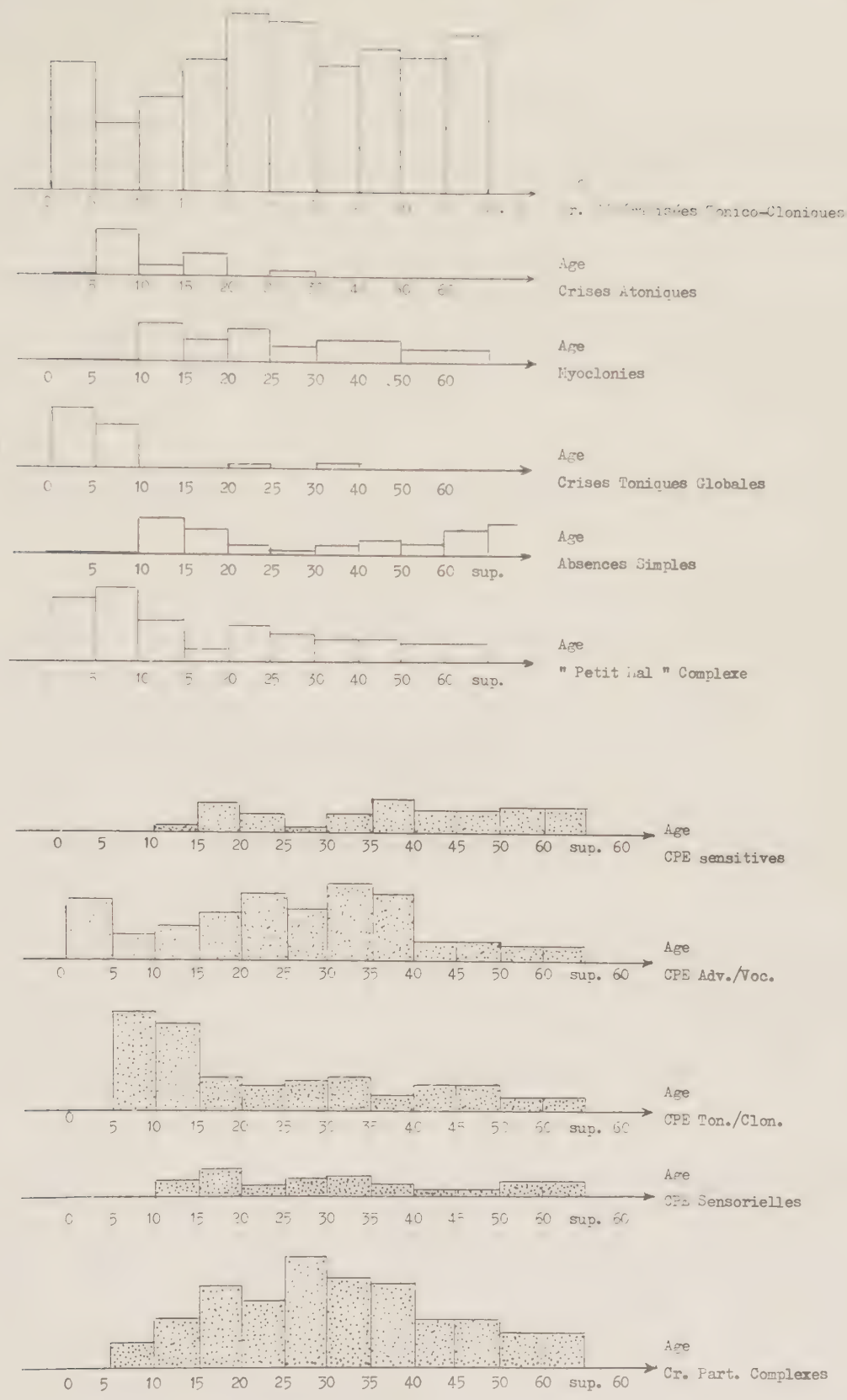


Figure 1 Répartition des crises par tranche d'âge.

Dans la population épileptique présente, la fréquence d'apparition des C.P.E. toniques et /ou cloniques semble diminuer de façon significative avec l'âge.

1-3-3) Crises partielles à symptomatologie complexe

Les différentes formes étiologiques des crises partielles complexes (C.P.C.) ne sont pas précisées dans le dossier informatif du malade.

Dans la population d'épileptiques présents, 22 % des malades font des crises de type partielles complexes.

Le groupe de crises constitué à lui seul près de 40 % des crises partielles et semble plus fréquent dans le sexe féminin que dans le sexe masculin.

Elles sont en effet présentes chez :

- 21 % des malades de sexe masculin.
- 24 % des malades de sexe féminin.

Aucun test n'a été pratiqué pour valider la signification statistique de cette différence.

La fréquence d'apparition de ce type de crise semble augmenter avec l'âge jusqu'à 30 ans, pour décroître par la suite. Elles existent cependant chez les malades de moins de 5 ans d'âge, mais le faible nombre d'entre-eux rend hésitante toute interprétation statistique.

1-3-4) Crises partielles secondairement généralisées (TABLEAU 15 et 16)

Ces types de crises sont assimilés aux crises partielles précédemment exposées. Elles constituent environ 17 % des crises rencontrées.

40 % environ des crises partielles rencontrées dans la population de malades étudiés, se généralisent secondairement.

20 % environ des malades souffrent d'épilepsies partielles

	EFFECTIFS	%/TYPE DE CRISE (PARTIEL)
CPE sensibles	14	33,3 %
CPE adv. Vocal.	49	56,3 %
CPE ton. clon.	19	31,1 %
CPE sensorielles	9	36,0 %
Cr. part. complexes	24	17,7 %
TOTAL	115	32,6 %

TABLERAU 15

TYPES DE CRISES PRESENTS CHEZ LES MALADES PRESENTANT DES CRISES
PARTIELLES SECONDAIREMENT GENERALISEES ; CRISES PARTIELLES

	EFFECTIFS	% PARTIEL PAR TYPE DE CRISE
Cr. g�n�. ton-clon.	6	2,4 %
Absences "petit mal" simples	2	7,7 %
ABs. "petit mal" complexes	13	31,7 %
Myoclonies	2	5,5 %
Cr. atonique	0	0
Cr. toniques glob.	0	0
TOTAL	23	6,3 %

TABLERAU 16

TYPES DE CRISES PRESENTS CHEZ LES MALADES PRESENTANT DES CRISES
PARTIELLES SECONDAIREMENT GENERALISEES ; CRISES GENERALISEES

secondairement généralisées.

1-4) Etat de mal

Environ 2 % des malades voient leur épilepsie se compliquer d'un état de mal : **taux élevé du fait du recrutement en C.H.U.**

- Sur les 13 malades ayant présenté un état de mal :

- . 7 sont de sexe masculin
- . 5 sont de sexe féminin
- . et 1 malade dont le sexe n'a pas été précisé sur le dossier informatisé par le médecin consultant.

- Il ne semble pas y avoir de prédominance d'un sexe sur l'autre, en effet :

L'état de mal concerne 1,9 % des malades de sexe masculin et environ 2,0 % des malades de sexe féminin.

- La fréquence de l'état de mal semble décroître avec l'âge (coefficient de corrélation fréquence/tranche d'âge 5 ans = 0,65). Mais la faiblesse des effectifs empêche toute interprétation statistique pouvant affirmer cette hypothèse.

Les types de crises présentés chez les malades ayant présenté un état de mal sont indiqués sur le tableau 17.

Il s'agit essentiellement de crises généralisées tonico-cloniques, éventuellement associées à d'autres types de crises.

2/ Epilepsies associées

Un certain nombre de malades ne présentent qu'un seul type de crise épileptique.

D'autres présentent plusieurs types de crises généralisées et/ou partielles.

Ce chapitre se propose d'exposer succinctement les différentes associations critiques rencontrées dans la population d'épileptiques.

	CRISES PRESENTES
CR. génér. tonico-clon.	7
Absence simple	1
Absence complexe	1
Crises atoniques	1
CPE ton. clonique	6
CPE voc. Adv.	1
CPE sensorielles	1
CPE complexes	2
TOTAL	20

TABEAU 17

CRISES PRESENTES CHEZ LES MALADES AYANT FAIT UN ETAT DE MAL

	TYPE UNIQUE DE CRISES		DEUX TYPES de CRISES		TROIS TYPES DE CRISES		PLUS DE TROIS TYPES DE CRISES		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
SEXE MASCULIN	247	75	70	21,3	12	3,6	0	0	329	100
SEXE FEMININ	154	69	60	27	9	4,0	0	0	223	100
TOTAL	401	72,6	130	23,5	21	3,8	0	0	552	100

TABEAU 18

NOMBRE DE TYPES DE CRISES DANS LA POPULATION ETUDIEE (L'ETAT
DE MAL EST ICI CONSIDERE COMME UN TYPE DE CRISE)

étudiée.

2-1) Nombre de types de crises

Le nombre de types de crises différentes pouvant survenir chez chaque épileptique a été précisé chez 552 malades.

Ce nombre correspond à un taux d'observation d'environ 90 %.

Les résultats de cette investigation figurent dans le tableau 18

La majorité des malades (72,6 %) ne présentent qu'un type unique de crise.

23,5 % des malades présentent deux types de crises différentes.

4,0 % environ présentent trois types de crises différentes.

Aucun malade ne présente plus de trois types différents de crises.

2-1-1) Sexe et nombre de types de crises

Le sexe masculin prédomine chez les malades présentant un type unique de crise.

Le sexe féminin prédomine chez les malades présentant plusieurs types de crises.

2-1-2) Age et nombre de crises

Une indication concernant l'âge a été mentionnée chez 554 malades.

La répartition du nombre d'épilepsies rapportée aux classes d'âges figure sur le tableau 19 ;

Dans la population épileptique présente, la fréquence des types uniques de crises augmente jusqu'à 40 ans, puis diminue.

La fréquence des crises multiples varie en raison inverse avec :

- une prédominance des malades présentant deux types de crises dans les âges élevés.
- une prédominance des malades présentant trois types de crises chez les enfants de moins de dix ans.

Enfin, ce sont les enfants de moins de dix ans qui présentent la fréquence la plus forte de crises multiples. Ces crises constituent en effet, essentiellement en crises partielles secondairement généralisées ou en association de crises généralisées.

2-2) Nombre de manifestations critiques différentes et nature des crises

2-2-1) Séméiologie critique chez les malades présentant un type unique d'épilepsie

(Cf. TABLEAU 20)

Les types uniques de crises sont essentiellement représentés par des crises partielles (60 %) :

- élémentaires à symptomatologie motrice, sensibles ou sensorielles dans 64 % des cas.
- à symptomatologie complexe dans 35 % des cas.

Par ailleurs, parmi les crises partielles élémentaires :

- 80 % des crises sensibles sont exclusivement de ce type, qu'elles comportent ou non des manifestations motrices associées simultanément (sensitivo-tonique, clonique, adverbive ou avec vocalisation).
- 70 % des crises partielles élémentaires motrices pures sont les seules manifestations critiques présentées par les malades.
- 53 % des crises à symptomatologie sensorielles.

Enfin, parmi les crises partielles complexes, 60 % sont la seule

AGES	TYPE UNIQUE DE CRISE		DEUX TYPES DE CRISES		TROIS TYPES DE CRISES		PLUS DE TROIS TYPES DE CRISES		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
MOINS DE 10 ANS	10	58,8	5	29,4	2	11,7	0	0,0	17	100
10 A 20 ANS	79	69,9	30	26,5	4	3,5	0	0,0	113	100
20 A 30 ANS	111	71,6	38	24,5	6	3,8	0	0,0	155	100
30 A 40 ANS	96	80,6	18	15,1	5	4,2	0	0,0	119	100
40 A 50 ANS	57	72,1	20	25,3	2	2,5	0	0,0	79	100
50 A 60 ANS	37	71,1	14	26,9	1	1,9	0	0,0	52	100
PLUS DE 60 ANS	12	63,1	6	31,5	1	5,2	0	0,0	19	100
TOTAL	402	72,5	131	23,6	21	3,8	0	0,0	554	100

TAB. 19

(ETAT DE MAL CONSIDERE COMME UN TYPE DE CRISE) - REPARTITION DU NOMBRE D'EPILEPSIES EN FONCTION DE L'AGE

	EFFECTIFS	ETAT DE MAL	% PAR EPILEPSIE	% MALADES (554)
Cr. génér. ton.clon.	132	1	54,3	24
Myoclonies	6	-	16,6	1,0
Cr. toniques glob.	3	-	60,0	0,5
Cr. atoniques	4	1	40,0	0,7
Spasme en flexion	1	-	100,0	0,2
Absence simple	3	-	11,5	0,5
"Petit mal" complex.	18	-	44,0	3,2
CPE sensitives	34	1	81,0	6,1
CPE sensorielles	13	-	52,0	2,3
CPE adv. et/ou vocal.	60	-	69,0	10,8
CPE ton. et/ou clon.	44	3	72,0	8,0
Cr. Part. complexes	83	-	60,0	15
TOTAL	403	6	56,4	73,0

TAB. 20

SEMEIOLOGIE CRITIQUE DES MALADES PRESENTANT
UN TYPE UNIQUE DE CRISES DANS LA POPULATION d'EPILEPTIQUES
ETUDIEE

traduction de l'épilepsie.

Les crises généralisées sont moins souvent monosymptomatiques (40 %) et sont souvent associées à d'autres types de crises. D'autre part, elles compliquent dans 30 % des cas, des crises initialement partielles.

Ainsi, parmi les malades présentant un type unique de manifestation critique, 80 % font des crises tonico-cloniques parmi les crises généralisées.

Enfin, chez les malades présentant des crises de type "petit mal" complexe, 34 % ne présentent que cette manifestation critique de l'épilepsie ; 11 % dans les absences simples, beaucoup plus souvent associées à d'autres types de crises différents (cf. ci-dessous).

Globalement, la majorité des malades étudiés ne font qu'un seul type séméiologique de crises ; ce sont :

- des crises partielles dans 60 % des cas
- des crises généralisées tonico-cloniques dans 25 % des cas.

2-2-2) Séméiologie critique chez les malades présentant deux types de crises différents

(Cf. TABLEAUX 21 et 22)

Dans la population de malades étudiée, 125 épileptiques présentent deux types différents de manifestations critiques, soit 22 % environ.

Les crises généralisées tonico-cloniques constituent l'un des deux types de crises dans 72 % des cas :

- associées à une autre crise généralisée dans 56 %.
- à une crise partielle dans 44 %, qu'elles compliquent.

Les crises à type d'absences simples sont associées à un autre type de crise dans 60 % des cas ; principalement les crises tonico-cloniques (80 %), secondairement à des crises partielles (13 %).

Environ 50 % des crises de type "petit mal" complexe s'associent

PREMIER TYPE DE CRISES	DEUXIEME TYPE DE CRISES	ETAT DE MAL	EFFECTIFS
absences "simples"	Cr. généralisées ton.clon.	-	13
	Myoclonies	-	1
"Petit mal" complexes	Cr. généralisées ton.clon.	1	12
	Myoclonies	-	1
	Crises atoniques	-	1
Myoclonies	Cr. généralisées ton.clon.	-	24
Crises atoniques	Cr. généralisées ton.clon.	-	2
CPE advers. et/ou vocal.	Cr. généralisées ton.clon.	-	6
	Absences simples	1	1
	"Petit mal" complexes	-	3
	Crises partielles complexes	-	12
CPE ton. et/ou cloniques	Cr. généralisées ton.clon.	3	6
	CPE sensorielles (Olf. Aud)	-	1
	Cr. partielles complexes	-	2
CPE sensibles	Cr. généralisées ton.clon.	-	3
	CPE sensorielles (visuelles)	-	1
	Crises partielles complexes	-	3
CPE sensorielles	Cr. généralisées ton.clon.	-	2
	Absences simples	-	1
	Cr. partielles complexes	-	4
Cr. partielles complexes	Cr. généralisées tonico-clon.	2	24
	"Petit mal" complexes	-	2
TOTAUX		7	125

TABLEAU

SEMILOGIE CRITIQUE DES MALADES PRESENTANT DEUX TYPES DE CRISES

PREMIER TYPE DE CRISES	ASSOCIATIONS	% ASSOCIATION	TOTAUX
Cr. génér. ton.-clon.	Autres crises généralisées	56,0 %	100,0
	Crises partielles	44,0 %	
Absences simples	Cr. génér. tonico-cloniq.	80,0 %	100,0
	Autres crises généralisées	6,0 %	
	Crises partielles	14,0 %	
"Petit mal" complexes	Cr. génér. tonico-cloniq.	63,0 %	100,0
	Autres crises généralisées	10,0 %	
	Cr. partielles	27,0 %	
Myoclonies	Cr. génér. tonico-cloniq.	92,0 %	100,0
	Autres crises généralisées	8,0 %	
	Crises partielles	0,0 %	
CPE adv et/ou vocal	Cr. génér. tonico-cloniq.	27,2 %	100,0
	Autres crises généralisées	18,1 %	
	Cr. partielles complexes	54,6 %	
CPE ton. et/ou clon.	Cr. Génér. tonico-cloniq.	66,0 %	100,0
	Autres Crises généralisées	0,0 %	
	CPE sensorielles	11,0 %	
	Cr. partielles complexes	22,0 %	
CPE sensibles	Cr. génér. tonico-cloniques	43,0 %	100,0
	Autres crises généralisées	0,0 %	
	CPE sensorielles	14,3 %	
	Cr. partielles complexes	43,0 %	
CPE sensorielles	Cr. génér. tonico-cloniques	28,5 %	100,0
	Autres crises généralisées	14,3 %	
	Cr. partielles complexes	57,1 %	
Cr. partielles complex.	Cr. génér. tonico-cloniques	51,0 %	100,0
	Autres crises généralisées	4,3 %	
	Autres crises partielles	44,5 %	

TABLEAU

MALADES PRESENTANT DEUX EPILEPSIES ; FREQUENCE D'ASSOCIATION

à un autre type de crise :

- généralisées tonico-cloniques (63 %)
- partielles (27 %).

Les myoclonies s'associent à une autre crise dans 72 % des cas.

- Tónico-clonique essentiellement (92 %).
- A une autre crise généralisée (8 %).

Elles n'apparaissent jamais associées aux crises partielles.

Enfin, 44 % des malades présentant deux types de crises, associent des crises partielles complexes:

- à des crises généralisées tonico-cloniques (51 %).
- à des crises partielles élémentaires (44 %).

Donc, globalement, les principales associations rencontrées dans cette catégorie de malades sont :

- crises partielles complexes + crises tonicocloniques généralisées.
- myoclonies + crises généralisées tonico-cloniques.
- Absences simples + crises tonico-cloniques.
- "Petit mal" complexes + crises tonico-cloniques.
- crises partielles adversives et/ou vocalisation + crises partielles complexes.

Qui constituent 68 % des malades de cette catégorie.

2-2-3) Séméiologie critique des malades présentant trois types différents de crise (tableau 23)

Dans la population d'épileptiques étudiée, seuls 14 malades ont présenté jusqu'à trois types de crises différentes (2,5 %) :

- dont des crises généralisées tonico-cloniques (78 %)
- des absences simples (43 %)
- des crises de type "petit mal" complexe (28 %)
- d'autres crises généralisées (35 %)
- des crises partielles (50 %)

PREMIER TYPE DE CRISE	DEUXIEME TYPE DE CRISE	TROISIEME TYPE DE CRISE	EFFECTIFS
myoclonies	Absences simples	Cr. généralisées tonico-clon.	3
	"Petit mal" complexes	Cr. généralisées tonico-clon.	1
Crises atoniques	Absences simples	Cr. généralisées tonico-clon.	1
Crises toniques globales	"Petit mal" complexes	Crises atoniques	1
CPE advers. et/ou vocal.	Absences simples	Cr. généralisées tonico-clon.	2
	"Petit mal" complexes	Cr. généralisées tonico-clon.	1
	Cr. partielles complexes	Cr. généralisées tonico-clon.	1
CPE ton. et/ou cloniques	Cr. partielles complexes	Cr. généralisées tonico-clon.	2
CPE sensibles	Cr. partielles complexes	CPE sensorielles (auditives)	1
CPE sensorielles (Visuo - Auditiv.)	Cr. partielles complexes	Cr. généralisées tonico-clon.	1
TOTAL			14

TAB. 1

SEMIOTIQUE CRITIQUE DES MALADES PRESENTANT TROIS TYPES DE CRISES

2-2-4) Conclusion

La plupart des malades constituant le matériel d'étude n'ont donc manifesté leur épilepsie par un seul type séméiologique de crise, principalement partielle (60 %).

Le nombre de crises généralisées considérées comme uniques manifestations de l'épilepsie peut, par ailleurs, être surestimé du fait des difficultés rencontrées au cours de l'interrogatoire, à faire préciser par le malades et les éventuels témoins, les possibles signes de focalisation précédant le déclenchement de la crises généralisée. Le médecin n'est, en effet, pratiquement jamais présent lorsque la crise se produit et ceci en rend l'appréciation clinique délicate.

3/ Age de découverte de l'épilepsie

3-1) Introduction

La date de découverte de l'épilepsie (date de première crise) a été précisé chez 552 malades, soit 90 % de la population d'épileptiques étudiée. La date de première épilepsie n'a pas été précisée dans 63 dossiers de malades.

Au total, et dans la population considérée (cf. tableau 24) l'âge auquel a apparu la première crise d'épilepsie est précoce ; en effet :

- dans près de 50 % des cas, la maladie a été découverte avant l'âge de 15 ans ; Dans 30 % des cas avant 10 ans.
- Dans 70 % des cas environ, avant l'âge de 25 ans.
- Enfin, avant 40 ans dans près de 90 % des cas.

On a donc une population jeune dont la maladie a débuté très précocement.

3-2) Précocité de l'épilepsie ; variation entre les sexes et les types de crises

La répartition des populations féminine et masculine en fonction de l'âge de découverte de l'épilepsie est indiquée sur le tableau 24.

Dans la population considérée, l'épilepsie apparaît plus précocement dans le sexe féminin que dans le sexe masculin. En effet :

- l'épilepsie est découverte avant l'âge de 15 ans dans près de 60 % des cas dans le sexe féminin au lieu de 43 % dans le sexe masculin.
- avant l'âge de 5 ans dans 20 % des malades féminins, au lieu de 13 % dans le sexe masculin
- cette situation paraît s'équilibrer dans les épilepsies survenant après 25 ans, voire s'inverser dans les épilepsies tardives.

L'âge d'apparition de la première crise varie suivant la nature de l'épilepsie. Le tableau 27 donne la moyenne d'âge à l'apparition de la première crise des différents types d'épilepsies rencontrées dans la population de malades considérée ; l'âge moyen de la première crise et sa comparaison avec le nombre d'épilepsies présentes chez un même malade est reporté sur le tableau 25 . Ce résultat corrobore la conclusion selon laquelle les malades présentant plusieurs types de crises sont d'âge jeune.

PREMIERE CRISE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
AVANT L'AGE DE 5 ANS	44	13,0	45	20,0	89	16,0
AVANT L'AGE DE 10 ANS	86	25,6	78	36,0	164	30,0
AVANT L'AGE DE 15 ANS	145	43,3	127	58,5	272	49,2
AVANT L'AGE DE 20 ANS	205	60,6	158	72,8	361	65,4
AVANT L'AGE DE 25 ANS	227	67,4	167	77,0	394	71,4
AVANT L'AGE DE 40 ANS	293	87,4	195	90,0	488	88,4
AVANT L'AGE DE 50 ANS	321	95,8	208	95,8	529	95,8
AVANT L'AGE DE 60 ANS	330	98,5	213	98,1	543	98,3
APRES L'AGE DE 60 ANS	5	1,5	4	1,9	9	1,7
TOTAL	335	100,0	217	100,0	552	100,0

Tableau 24 : Age de première crise : Variation entre les sexes.

	TYPE UNIQUE DE CRISE	DEUX TYPES DE CRISES	TROIS TYPES DE CRISES
AGE MOYEN A LA PREMIERE CRISE	19,30 +/- 15,26	15,32 +/- 13,01	15,15 +/- 16,30
EFFECTIF	394	126	41

Tableau 25 : Variété des manifestations critiques et âge d'apparition de l'épilepsie.

D'après ces résultats, il semblerait :

- que les épilepsies généralisées soient d'apparition plus précoce que les crises partielles, en effet :
 - . les crises atoniques, toniques globales apparaissent avant l'âge de 5 ans en moyenne.
 - . les crises de type "petit mal" - absences apparaissent en moyenne avant l'âge de 13 ans dans la population considérée.
 - . les crises généralisées tonico-cloniques, enfin, apparaissent en moyenne autour de 18 ans, c'est à dire dans l'adolescence. Mais cette valeur n'est qu'une moyenne et l'écart type qui lui est associé traduit un étalement important de valeurs autour de cette moyenne.

Les types de crises partielles semblent d'apparition plus tardives dans cette population de malades en dehors des crises partielles sensorielles et complexes dont l'apparition, précoce, est comparable à celles des épilepsies généralisées.

Les crises partielles élémentaires apparaissent, en effet, autour de 20 ans. Mais là aussi, nous observons une importante dispersion des valeurs autour de cette moyenne.

Par ailleurs, la précocité d'apparition de l'épilepsie est nettement plus accentuée dans le sexe féminin, pour les types de crises suivants :

- Dans l'ensemble des crises généralisées.
- Dans les crises partielles de type toniques et/ou cloniques et à symptomatologie complexe (Cf. tableau 27).
- Dans le cas particulier des états de mal.

Les âges de premières crises sont sensiblement équivalents pour les autres types de crises partielles.

3-3) Epilepsies tardives

On entend par cette expression les épilepsies apparues après l'âge de 25 ans.

Cette particularité concerne 158 malades, population correspondant à

AGE DE DECOUVERTE	AVANT 10 ANS		ENTRE 10 ET. 25 ANS		APRES 25 ANS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Cr. généralisées tonico-cloniques	76	30,0	120	47,0	59	23,1	255	100,0
Cr. atoniques								
Cr. ton. globales								
Absences simples	9	36,0	14	56,0	2	8,0	25	100,0
" Petit Mal " complexe	18	46,1	18	46,1	3	7,7	39	100,0
CPE ton./clon.	27	44,2	14	23,0	20	32,8	61	100,0
CPE adv./voc.	23	26,7	35	40,7	28	32,5	86	100,0
CPE sensitives	4	9,7	14	34,1	23	56,1	41	100,0
CPE sensorielles	12	48,0	6	24,0	7	28,0	25	100,0
Cr. partielles complexes	46	34,0	53	39,2	36	26,6	135	100,0
Etat de Mal	7	54,0	3	23,0	3	23,0	13	100,0
TOTAL	222	32,6	277	40,7	181	26,6	680	100,0

Tableau 26 : Age d'apparition des crises dans la population d'épileptiques.

28 % de la population présente dans cette partie de l'étude (entre 552 et 554 malades).

L'âge de la première crise chez ces malades varie autour de la valeur suivante : $38,31 \pm 12,31$ ans

On observe par ailleurs, une augmentation de la participation masculine, approchant 70 % au lieu de 60 % dans la population globale.

Dans la population considérée, 60 % des épilepsies sont apparues entre 25 et 40 ans.

Ces malades présentent dans la plupart des cas qu'un type unique de crise (82 % contre 72 % dans la population totale).

Les types d'épilepsies tardives rencontrées sont :

- des crises partielles dans 63 % des cas
- des crises généralisées dans 37 % des cas (dont les crises tonico-cloniques: 32 %; autres, 5 %).

Aucune crise atonique ou tonique globale n'est apparue après 25 ans.

Seuls trois états de mal (23 %) sont apparus après 25 ans.

Le caractère "tardif" de l'apparition de l'épilepsie semble donc porter sur les crises partielles à symptomatologie élémentaire

3-4) Epilepsies chez les encéphalopathes

Cette catégorie de malades rassemble les épilepsies de type LENNOX-GASTAUT (184), d'apparition précoce entre 0 et 6 ans, et le syndrome de WEST ou hypsarythmie.

Dans la population épileptique présente, 31 malades rentrent dans cette catégorie.

Ce nombre correspond à environ 5 % de la population épileptique globale ; il est en accord avec les valeurs données par la littérature (5 à 6 % ; GASTAUT 1961 (56,122)).

	SEXE MASCULIN	N	SEXE FEMININ	N
Cr. généralisées tonico-cloniques				
Myoclonies	19,79 +/- 15,09	146	14,65 +/- 13,08	108
Cr. atoniques				
Cr. ton. globales				
Absences simples	14,65 +/- 9,17	9	10,57 +/- 8,35	16
" Petit Mal " complexe	12,98 +/- 10,34	25	10,04 +/- 11,89	14
CPE sensitives	27,68 +/- 14,38	28	33,02 +/- 14,68	13
CPE adv./voc.	19,24 +/- 11,88	56	22,10 +/- 20,58	30
CPE ton./clon.	20,10 +/- 19,12	39	15,96 +/- 15,21	22
CPE sensorielles	15,62 +/- 11,43	15	15,44 +/- 11,33	9
Cr. partielles complexes	19,81 +/- 14,68	77	13,96 +/- 15,05	58
Etat de Mal	27,59 +/- 25,58	7	6,21 +/- 7,68	5
TOTAL	-	402	-	275

Tableau 27 : Age de découverte de l'épilepsie et nature des crises.

La moyenne d'âge de ces malades est de : $21,0 \pm 13,5$ ans

Il constituent environ 30 % des épileptiques dont la première crise est apparue avant l'âge de 10 ans.

La répartition des sexes y est la suivante :

- sexe masculin : 17 soit environ 5,1 % de la population masculine.
- sexe féminin : 14 soit environ 6,3 % de la population féminine.

Ils présentent en général plusieurs types de crises, en effet, seulement 53 % des malades de cette catégorie ne présentent qu'un type unique de crise, au lieu de 72 % dans la population totale. Ces malades présentent par ailleurs, deux types de crises dans 43,3 % au lieu de 23 % dans la population générale.

Les types d'épilepsies présentes sont :

- des crises généralisées tonico-cloniques dans 26 % des cas. D'autres crises généralisées dans 20 % des cas.
- des crises partielles élémentaires et/ou complexes dans près de 50 % des cas.
- des états de mal (15,3 % des états de mal). IL n'y a pas de myoclonies ni de crises partielles élémentaires sensorielles dans cette catégorie de malades. Nous notons par contre, 30 % des crises atoniques et 40 % des crises toniques globales.

3-5) Conclusion

L'apparition des épilepsies dans la population des malades considérée est d'une manière générale précoce.

Les épilepsies sont d'apparition plus précoces dans le sexe féminin que dans le sexe masculin.

En dehors des crises partielles élémentaires à symptomatologie sensitive d'apparition tardive, les différents types de crises apparaissent avant 25 ans dans la plupart des cas. Cette apparition devient très précoce avec les absences simples et les crises de type "petit mal" complexe . Le diagnostic différentiel entre ces deux manifestations critiques est un problème délicat chez ces enfants,

en raison de la différence de leur pronostic liée à leur évolutivité respective, beaucoup plus fâcheuse dans les manifestations complexes.

4/ Etiologies des épilepsies

4-1) Introduction

Parmi la population totale des malades concernés, l'étiologie a été précisée chez 559 d'entre eux ; ce nombre correspond à un taux d'observation d'environ 90 %.

Dans un certain nombre de cas, rares, on note plusieurs étiologies chez un même malade.

Le nombre de malades chez qui l'étiologie a été précisée est donc inférieur à 559 (Cf. étiologies associées).

La répartition des malades parmi les étiologies évoquées est indiquée sur le tableau 28).

Les épilepsies de cause inconnue regroupent les épilepsies essentielles, les épilepsies familiales et les épilepsies d'étiologie inconnue proprement dites ; ces épilepsies sont caractérisées par l'absence de support organique décelé comme pouvant en être la cause.

Ces épilepsies constituent 56,6 % des épilepsies présentes dans la population de malades considérée. Ce nombre est relativement faible par rapport aux données de la littérature (33, 39,79,69) (70 à 80 % des épilepsies sont d'étiologie inconnue), du fait du mode de recrutement des malades regroupés ici dans un Centre Hospitalo-Universitaire Régional.

Ceci explique le nombre d'étiologies neurochirurgicales qui constituent en effet, dans le cadre de cette population de malades 21,3 % des étiologies et près de 50 % des étiologies connues.

Les causes neurochirurgicales sont essentiellement :

- les tumeurs, 38,6 % des cas
- les hématomes, 25,0 % des cas
- les malformations vasculaires, 21 % des cas dont le processus expansif est à l'origine des crises (1, 60).

Enfin, les étiologies neurochirurgicales sont en partie post-traumatiques

(Cf. étiologies associées).

Les étiologies post-traumatiques constituent 10,5 % des étiologies évoquées et 23,1 % des étiologies connues (N = 242)

Les étiologies cérébro-méningées infectieuses constituent 8,6 % des causes connues.

Parmi les causes périnatales, une est anténatale, 26 sont néonatales.

4-2) Etiologies et sexes

(Cf. tableau 28)

On observe une nette prédominance du sexe féminin dans les étiologies inconnues qui constituent :

- 68,5 % des cas dans le sexe féminin
- 51,0 % des cas dans le sexe masculin

Dans cette catégorie de malades, les femmes sont significativement plus jeunes.

Cette prédominance se fait aux dépens des causes neurochirurgicales moins fréquentes, ainsi que les causes post-traumatiques qui sont le lot du sexe masculin ; en effet :

- 68 % des causes neurochirurgicales et près de 90 % des causes post-traumatiques concernent le sexe masculin.

- parmi les causes chirurgicales, enfin, nous observons :

- . une nette prédominance des tumeurs dans le sexe féminin, qui constituent 60 % des étiologies chirurgicales
- . une nette prédominance des hématomes dans le sexe masculin (33,2 %), les tumeurs ne constituant que 28 % des cas. Cette prédominance des hématomes comme étiologie chez les malades de sexe masculin peut, également, être due à la fréquence de causes traumatiques survenant par ailleurs sur un terrain particulier (éthylisme).

4-3) Etiologies et âges

On observe une grande dispersion des valeurs autour de la moyenne

ETIOLOGIES	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Etiologie inconnue	138	39,6	96	45,5	234	41,8
Cause périnatale	14	4,0	13	6,1	27	4,8
Cause cérébro-méningée infectieuse	14	4,0	7	3,3	21	3,7
Cause neurochirurgicale	81	23,3	38	18,0	119	21,3
Cause post-traumatique	53	15,2	6	2,8	59	10,5
Cause vasculaire non chirurgicale	3	0,8	3	1,4	6	1,0
Cause fonctionnelle et métabolique	3	0,8	4	2,0	7	1,2
Cause toxique	2	0,5	1	0,4	3	0,5
Epilepsie essentielle	21	6,0	32	15,1	53	9,5
Epilepsie familiale	19	5,4	11	5,2	30	5,3
TOTAL	348	100,0	211	100,0	559	100,0

Tableau 28 Etiologies des crises présentées par les malades.

d'âge dans chacune des étiologies évoquées. Cette dispersion est sans valeur statistique.

L'âge des malades est supérieur à la moyenne d'âge de la population globale dans les épilepsies :

- de causes neurochirurgicales.
- de causes post-traumatiques.
- de causes vasculaires non chirurgicales.

L'âge des malades est inférieur à la moyenne d'âge générale (30 ans) :

- dans les épilepsies essentielles.
- dans les étiologies périnatales.
- dans les étiologies cérébro-méningées infectieuses.
- dans les causes fonctionnelles et métaboliques.

4-4) Etiologies et âge de la première crise

Les résultats obtenus dans cette question portent sur un effectif de 547 malades par excès puisque certains malades présentent plusieurs étiologies. Ces résultats permettent d'établir les conclusions suivantes pour la population d'épileptiques considérée :

Plus de la moitié des crises (57 %) sans support organique connu apparaissent avant l'âge de 15 ans, en effet :

- les crises d'étiologie inconnue sont apparues avant 15 ans dans 54,6 % des cas.
- les épilepsies essentielles dans 64,8 % des cas.
- les épilepsies familiales dans 63,4 % " "

Parmi les étiologies connues :

- 81 % des crises de cause cérébro-méningée infectieuse sont apparues avant l'âge de 15 ans. Ce type d'étiologie est en effet généralement lié à des malades très jeunes.

La situation s'inverse pour les épilepsies d'étiologies neuro-chirurgicales et post-traumatiques, lots de la population adulte (161).

Il s'agit en général d'épilepsies tardives correspondant à des malades plus âgés et davantage exposés à une pathologie traumatique et neurochirurgicale ;

en effet :

- 62,6 % des épilepsies de causes neurochirurgicales sont apparues après 25 ans.

- 87,8 % des épilepsies d'origine traumatique sont apparues après l'âge de 15 ans.

Inversement, parmi les crises apparues avant l'âge de 15 ans :

- près de 70 % sont d'étiologie inconnue, familiale ou essentielle.
- seulement 10,7 % sont d'étiologie neurochirurgicale ou post-traumatique.

Parmi les épilepsies tardives, enfin :

- 34,1 % sont d'étiologie inconnue.
- 60 % environ sont d'étiologie chirurgicale ou post-traumatique.

4-5) Etiologies et nature des crises

Le nombre de crises dont l'étiologie a été précisée est de 715 ; ce nombre correspond à un taux d'observation d'environ 116 % et tient compte du fait que certains malades font plusieurs types de crises.

4-5-1) Répartition des étiologies par types de crises

L'étude de l'étiologie en fonction du type de crise, a montré que :
(tableau 29)

- les crises généralisées sont essentiellement des épilepsies d'étiologie inconnue (71,3 %)

- les crises partielles élémentaires sont des épilepsies d'étiologie connue dans plus de 50 % des cas ; en effet :

- . 58 % des CPE sensitives ont une cause chirurgicale.

- . 34 % des CPE adversives et/ou vocalisatrices.

- les crises partielles complexes sont d'étiologie inconnue dans plus de 60 % des cas.

4-5-2) Conclusion

On note donc une prédominance de l'étiologie inconnue dans :

- les crises généralisées tonico-cloniques, les crises atoniques, toniques globales et les myoclonies.

- ainsi que dans les crises partielles élémentaires à symptomatologie

	CR. G. GENERALISEES		CR. PARTIELLES ELEMENTAIRES		CR. PARTIELLES COMPLEXES		ETAT DE MAL		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de support organique connu	246	71,3	89	40,6	88	63,3	8	66,6	431	60,2
Cause chir., infect. ou post-traumatique	89	20,0	111	50,0	42	30,2	2	16,6	224	31,3
Cause toxique ou métabolique	14	4,0	1	0,4	0	0,0	0	0,0	15	2,1
Cause vasculaire	1	0,3	5	2,3	0	0,0	0	0,0	6	0,8
Cause périnatale	15	4,3	13	5,9	9	6,4	2	16,6	39	5,4
TOTAL	345	100,0	219	100,0	139	100,0	12	100,0	715	100,0

Tableau 29 : Répartition des différents types de crises parmi les étiologies.

clonique et/ou tonique.

- dans les crises partielles complexes enfin.

Une prédominance de l'étiologie organique connue dans l'ensemble des crises partielles élémentaires , neurochirurgicales notamment dans les crises partielles élémentaires sensibles.

La prédominance enfin, de l'étiologie tumorale dans les causes neurochirurgicales.

4-6) Etiologies associées

Un certain nombre de malades présentent plusieurs étiologies intriquées .
en effet :

- parmi les causes neurochirurgicales (N = 119) ont été notées par ailleurs :

- . 3 étiologies cérébro-méningées infectieuses.
- . 17 étiologies post-traumatiques.

- parmi les étiologies inconnues ont été notées par ailleurs :

- . 2 étiologies essentielles.

- parmi les étiologies essentielles :

- . 3 étiologies familiales.

- parmi les étiologies familiales enfin :

- . 1 cause neurochirurgicale.
 - . 1 cause fonctionnelle et métabolique.
-

C - La crise d'épilepsie

1/ Modes de déclenchement des crises

1-1) Introduction

Le nombre de crises précédées de circonstances particulières de déclenchement s'élève à 255.

Ce nombre constitue 35,7 % du total des crises observées (714) dans la population de malades considérée.

Le nombre de malades présentant des circonstances déclenchantes particulières est de :

198 malades

Soit 32,2 % de la population globale.

Les résultats présentés dans les tableaux 30 et 31 et permettent d'observer dans la population considérée :

- une prédominance de la circonstance morphéique (74,7 %) parmi les causes déclenchantes , dont les crises de milieu de nuit qui en constituent 58 %.

- une prédominance des privations du sommeil et du sevrage médicamenteux dans les facteurs favorisants, qui en constituent 70 % des cas.

- enfin, la prise d'alcool (19 malades) représente 20 % des facteurs favorisants.

1-2) Facteurs déclenchants et sexes

Les crises morphéiques semblent plus fréquentes dans le sexe masculin (81,4 %). Moins fréquentes dans le sexe féminin où elles ne constituent que 66 % des circonstances morphéiques.

Dans les deux sexes, ce sont les crises de milieu de nuit que prédominent.

Parmi les facteurs favorisants, on note une nette augmentation de la fréquence de prise d'alcool et du sevrage médicamenteux dans le sexe masculin.

L'importance du facteur cataménial dans le sexe féminin, qui constitue 22 % des cas.

La prédominance dans les deux sexes de la privation de sommeil (37,9 % des cas) comme facteur favorisant.

1-3) Facteurs de déclenchement et âge

Dans l'ensemble de la population considérée, la fréquence des crises comportant une circonstance de déclenchement et pouvant être favorisées par les facteurs évoqués dans ce chapitre augmente nettement chez les malades âgés de 20 ans à 30 ans pour diminuer ensuite avec l'âge.

Cependant, plus de 80 % des crises morphéiques concernent des malades de plus de 20 ans :

- 80 % de crises de réveil.
- Près de 90 % de crises déclenchées par privation de sommeil.
- Près de 90 % de crises déclenchées par prise d'alcool.
- 78 % des crises déclenchées après sevrage médicamenteux.

1-4) Facteurs de déclenchement et types de crises

(Cf. Tableau 31)

1-4-1) Facteurs déclenchant et nombre de manifestations critiques différentes

Au total, on observe une augmentation de la fréquence des facteurs déclenchants avec le nombre de manifestations critiques pouvant être présentées par les malades.

1-4-2) Nature des crises et modes de déclenchement

La plupart des crises présentant des circonstances de déclenchement ou des facteurs favorisant sont : (cf. tableau 31)

- des épilepsies généralisées pour les crises déclenchées en :
 - . milieu de nuit.
 - . au réveil et au préréveil.
 - . par privation de sommeil.
 - . par prise d'alcool.

		sexe masculin		sexe féminin		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%
CIRCONSTANCES DECLANCHANTES	du préréveil	9	15,2	6	13,6	15	14,2
	Cr. morphéiques d'endormissement	14	23,7	3	6,8	17	16,5
	milieu de nuit	25	42,3	20	45,4	45	43,7
	Crises du réveil	11	18,6	15	34,0	26	25,2
	TOTAL	59	100,0	44	100,0	103	100,0
FACTEURS FAVORISANTS	Privation de sommeil	18	32,7	18	45,0	36	37,9
	Crises cataméniales	0	0,0	9	22,5	9	9,4
	Prise d'alcool	17	31,0	2	5,0	19	20,0
	Sévrage médicamenteux	20	36,0	11	27,5	31	32,6
	TOTAL	55	100,0	40	100,0	95	100,0

Tableau 30 : facteurs favorisants et circonstances de déclenchement des crises.
Tableau 31 : modes de déclenchement et nature des crises.

	CRISES GENERALISEES		CR. PARTIELLES ELEMENTAIRES		CR. PARTIELLES COMPLEXES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Crises du préréveil	11	57,9	4	21,0	4	21,0	19	100,0
Crises d'endormissement	11	50,0	7	31,8	4	18,1	22	100,0
Cr. de milieu de nuit	32	54,2	17	28,8	10	16,9	59	100,0
Crises du réveil	26	83,8	4	12,9	1	3,2	31	100,0
Privation de sommeil	32	68,0	6	12,7	9	19,1	47	100,0
Crises cataméniales	7	46,6	4	26,6	4	26,0	15	100,0
Prise d'alcool	17	70,6	4	16,6	3	12,5	24	100,0
Sévrage médicamenteux	20	52,0	12	31,5	6	15,8	38	100,0
TOTAL	156	61,0	58	22,7	41	16,8	255	100,0

- des épilepsies partielles et généralisées de façon équivalente dans la population étudiée, pour les crises déclenchées :

- . à l'endormissement.
- . de cause cataméniale.

- des épilepsies partielles pour les crises déclenchées :

- . par sévrage médicamenteux.

De façon plus globale, 156 épilepsies présentant un facteur de déclenchement sont de type généralisées, soit 61 % de crises déclenchées par un facteur particulier et 43,0 % de l'ensemble des crises généralisées observées dans la population d'épileptiques.

- 99 épilepsies sont de type partielles :

- . soit 39 % des crises déclenchées par un facteur particulier.
- . soit 27 % des crises partielles (360) observées dans la population des malades considérée.

On observe donc une prédominance des facteurs de déclenchement ou favorisant dans les épilepsies généralisées.

Il n'a pas été noté de facteurs déclenchants aux "états de mal".

1-4-3) Facteurs déclenchants et étiologies

La plupart des crises présentant un facteur de déclenchement sont des épilepsies d'étiologie inconnue (73 %) en effet, :

- 91 % des crises déclenchées au réveil sont d'étiologie inconnue.
- 64 % des crises à déclenchement morphéique.
- 86 % des crises déclenchées par privation de sommeil.
- 78 % des crises déclenchées par prise d'alcool.
- 73 % des crises déclenchées à la suite d'un sevrage médicamenteux.
- mais seulement 44 % des crises cataméniales sont d'étiologie inconnue ;

Les effectifs sont faibles cependant.

2/ Fréquence des crises épileptiques

2-1) Notion de fréquence critique

La fréquence critique des épilepsies a été appréciée chez 542 malades ; Ce nombre correspond à un taux d'observation de 88,13 %. Les malades sont, en effet, bien connus.

Cette question comprend quatre modalités possibles :

- malades dont la fréquence critique est connue : 347 à 360 ; soit 64,02 % des cas.
- malades n'ayant fait qu'une crise seulement : 28 soit 5,17 % des cas.
- crises rares : 132, soit 24,4 %
- malades ne pouvant donner une réponse à cette question : 35 soit 6,4 % des cas.

2-1-1) Notion de fréquence et sexe (Tableau 32)

La fréquence semble mieux connue dans le sexe féminin que dans le sexe masculin, au dépend des crises rares et des crises uniques.

Par contre, le nombre d'épileptiques n'ayant pu préciser toute notion de fréquence est relativement plus importante dans la population féminine.

2-1-2) Notion de fréquence et âge des malades

Il n'y a peu ou pas de différence significative de l'âge des malades parmi les différentes modalités évoquées ; les âges restent en effet sensiblement comparables à l'âge moyen de la population globale.

Par contre, (cf. tableau 33) :

- il semble que les modalités "crise unique", et "ne savent pas" soient plus fréquentes, au dépend des "crises rares" dont l'éventualité ne peut toujours être déjà précisée chez ces enfants de moins de 10 ans.
- la proportion des malades dont la fréquence est connue ne varie pas (ou peu) ou cours de l'âge.

2-1-3) Notion de fréquence et nature des crises

Dans l'ensemble des crises observées dans la population , la fréquence

NOTION DE FREQUENCE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Fréquence connue	203	62,6	144	66,0	347	64,0
Crise unique	18	5,5	10	4,6	28	5,1
" Ne savent pas "	19	5,8	16	7,3	35	6,4
Crises rares	84	25,9	48	22,0	132	24,3
TOTAL	324	100,0	218	100,0	542	100,0

Tableau 32 : Notion de fréquence critique dans la population de malades considérée.

	FR. CONNUE		CR. UNIQUE		NSP		CR. RARES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 10 ans	10	62,5	2	12,5	2	12,5	2	12,5	16	100,0
10 à 20 ans	68	63,5	3	2,8	11	10,3	25	23,3	107	100,0
20 à 30 ans	99	65,1	9	5,9	9	5,9	35	23,0	152	100,0
30 à 40 ans	76	66,0	4	3,5	5	4,3	30	26,1	115	100,0
40 à 50 ans	51	62,2	6	7,3	4	4,9	21	25,6	82	100,0
50 à 60 ans	33	61,1	3	5,5	2	3,7	16	29,6	54	100,0
sup. à 60 ans	11	61,1	1	5,5	2	11,1	4	22,2	18	100,0
TOTAL	348	64,0	28	5,1	35	6,4	133	24,0	544	100,0

Tableau 33 : Notion de fréquence critique et âge des malades.

des crises a pu être chiffrée (cf. tableaux 34 , 35) dans la plupart des cas.

On notera cependant :

- l'importance des crises uniques ou rares dans les crises généralisées tonico-cloniques ; il s'agit essentiellement de crises survenant en tant que seule manifestation de l'épilepsie :

- . 48 épilepsies généralisées tonico-cloniques surviennent de façon unique ; parmi ces épilepsies, seulement 37,5 % ont une fréquence connue ; 56,2 % surviennent sous forme de crises rares ou uniques.

- l'importance des crises uniques ou rares dans les CPE toniques et/ou cloniques, qui constituent 43,0 % des cas. Dans les CPE sensorielles enfin, 48 % des cas (crises "rares" et "NSP").

Ceci correspond à une meilleure réponse au traitement dans ces types de crises.

2-2) Valeurs de la fréquence

Dans une première partie de ce chapitre, on envisagera les différentes unités de fréquence utilisées dans le fichier informatique exploité dans ce travail.

Afin de faciliter l'interprétation des valeurs numériques de fréquence et l'exploitation du fichier, il nous a semblé nécessaire de traduire les différentes unités de fréquence en une unique unité , mensuelle, d'utilisation plus maniable.

2-2-1) Unité de fréquence

Les unités de fréquence utilisées à l'origine dans le fichier informatique sont :

- annuelle
- mensuelle
- journalière et hebdomadaire

Le nombre des malades dont la fréquence des crises a été évaluée pour ces

	FR. CO NUE		CR. UNIQUE		" NSP " *		CR. RARES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cr. généralisées tonico-cloniques	124	53,4	15	6,4	17	7,3	76	32,7	232	100,0
Myoclonies	24	70,6	1	2,9	1	2,9	8	23,5	34	100,0
Crises atoniques	7	87,5	0	0,0	0	0,0	1	12,5	8	100,0
Cr. ton. globales	5	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	100,0
3d. de WEST	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Absences simples	17	70,8	1	4,1	5	20,8	1	4,1	24	100,0
" Petit Mal " complexe	36	90,0	0	0,0	2	5,0	2	5,0	40	100,0
TOTAL	214	82,4	17	4,9	25	7,2	88	25,5	344	100,0

Tableau 34 : Notion de fréquence des types de crises généralisées.

	FR. CONNUE		CR. UNIQUE		" NSP " *		CR. RARES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CPE sensibles	34	80,9	0	0,0	3	7,1	5	11,9	42	100,0
CPE ton./clon.	33	56,9	6	10,3	2	3,4	17	29,3	58	100,0
CPE adv./vocal.	58	69,8	3	3,6	3	3,6	19	22,9	83	100,0
CPE sensorielles	13	52,0	0	0,0	2	8,0	10	40,0	25	100,0
Cr. Partielles complexes	99	77,3	4	3,1	14	10,9	11	8,0	128	100,0
TOTAL	137	70,0	13	3,8	24	7,1	62	18,4	236	100,0

Tableau 35 : Notion de fréquence des types de crises partielles.

(*) NSP = Ne savent pas.

unités s'élève à 360, soit 66,8 % de la population considérée ici.

Ce sont : (Cf. tableau 37)

- les malades faisant 1 à 11 crises par an : 106, soit 29,4 %
- les malades faisant 1 à 29 crises par mois : 117, soit 32,5 %
- ceux qui font 1 à 6 crises par semaine : 55, soit 15,3 %
- les malades faisant des crises journalières enfin : 82, soit 22,8 %

La répartition des malades y est sensiblement la même pour les 2 sexes ainsi que la moyenne d'âge pour chaque unité de fréquence.

La moyenne de la fréquence critique pour chaque unité et en fonction des sexes est indiqué sur le tableau 36)

Il ne semble pas y avoir de différence significative entre les sexes.

L'étude de l'évolution de la fréquence critique avec l'âge ne permet aucune conclusion évidente.

Cependant, dans le cas des malades âgés de moins de 30 ans, un certain nombre de remarques sont possibles :

- Une diminution avec l'âge des malades dont les crises sont journalières.
- une augmentation avec l'âge des malades dont les crises sont mensuelles et annuelles.

Ceci évoque une diminution de la fréquence des crises avec l'âge ; mais cette hypothèse est loin d'être confirmée par l'étude des moyennes de fréquence par unité.

2-2-2) Etude de la fréquence mensuelle des crises

Nous rappelons qu'il a été nécessaire de convertir les unités annuelles, hebdomadaires et journalières en unité mensuelles pour faciliter l'étude de la fréquence critique.

Le nombre de malades présents dans cette question s'élève à 613 ; soit un taux d'absorption de 99,6 %.

UNITE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL
	FREQUENCE	N	FREQUENCE	N	
ANNUELLE	3,41 +/- 2,24	63	3,76 +/- 2,54	41	104
BI-MENSUELLE	3,48 +/- 3,38	67	4,24 +/- 3,92	49	116
HEBDOMADAIRE	3,13 +/- 2,55	32	3,70 +/- 2,88	23	55
JOURNALIERE	4,48 +/- 6,41	50	3,19 +/- 2,81	32	82
TOTAL	-	212	-	145	357

Tableau 36 : Moyenne de la fréquence critique dans la population d'épileptiques.

UNITE DE FREQUENCE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
1 à 11 crises par an	65	30,3	41	28,2	106	29,5
1 à 30 crises par mois	67	31,3	49	33,8	116	32,3
1 à 6 crises par semaine	32	14,9	23	15,8	55	15,3
Au moins 1 crise par jour	50	23,3	32	22,0	82	22,8
TOTAL	214	100,0	145	100,0	359	100,0

Tableau 37 : Répartition de la fréquence critique dans la population de malades étudiée.

a) Répartition des malades
.....

Dans la population considérée, 50 % des malades environ ne font pas plus de 3 crises par an .

- 41,5 % des malades font plus d'une crise par mois.

- environ 14 % font plus de 30 crises par mois, c'est à dire plus d'une crise par jour(1 à 4 crises par jour dans 70 % des cas).

Ces valeurs sont équivalentes dans les deux sexes ; leur variation avec l'âge sont d'interprétation délicate, et n'est pas significative.

b) Fréquence critique et nature des crises (tableau 38)
.....

Les résultats obtenus dans cette question montrent qu'il n'existe pas de relation évidente entre la nature de l'épilepsie et la fréquence des crises.

On observe, cependant, que parmi les crises généralisées :

- les crises généralisées tonico-cloniques se manifestent relativement plus rarement ; en effet :

. 61,0 % des malades présentant cette épilepsie ne font pas plus de trois crises par an.

. 8 % en font plus d'une par jour.

- les crises de type absence "complexes" sont relativement plus fréquentes, puisque les malades qui en sont atteints font :

. plus d'une crise par mois dans 78 % des cas.

. plus d'une crise par jour dans 34 % des cas.

- les crises de type absence "simple" peuvent être rares :

. 42 % des malades font moins d'une crise/mois.

. 38 % moins de quatre crises par an.

Ces crises de type absence "simple" peuvent être très fréquentes :

. 31 % font plus d'une crise par jour.

. 15,4 % font plus de dix crises par jour.

- les crises de type tonique globale sont des crises à fréquence élevée :

. 80 % des malades font plus d'une crise/jour.

. 40 % font plus de quatre crises par jour.

FAMILLES de crises	inf. à 0,5		0,5 à 1		1 à 10		10 à 30		30 à 120		120 à 300		sup. à 300		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Cr. tonico-cloniques	139	61,5	21	8,6	43	17,7	10	4,1	11	4,5	3	1,2	6	2,4	245
Myoclonies	15	41,6	4	11,1	10	27,7	0	0,0	4	11,1	2	5,2	1	2,7	36
Cr. atoniques	5	30,0	0	0,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0	2	20,0	0	0,0	10
Cr. tonico-cloniques	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	2	40,0	1	20,0	1	30,0	5
Id. de EEG	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Ab. enes simples	10	38,4	1	3,8	7	26,9	0	0,0	2	7,7	2	7,7	4	15,4	26
"petit mal" complexe	6	14,6	5	7,5	14	34,1	4	9,8	9	21,5	3	7,3	2	4,8	41
CPE ton./clon.	52	52,4	2	3,2	11	18,0	4	6,5	9	14,7	2	3,2	1	1,6	61
CPE aut./vocal.	59	44,0	9	10,5	23	26,4	9	10,5	5	5,7	2	2,3	0	0,0	77
CPE sensitives	12	28,2	5	11,5	17	40,4	3	7,1	2	4,7	1	2,4	2	1,7	24
CPE sensorielles	15	60,0	5	12,0	2	8,0	1	4,0	3	12,0	1	4,0	0	0,0	22
Cr. partielles complexes	57	27,0	7	5,1	45	31,4	16	11,7	29	21,1	5	3,6	0	0,0	157
TOTAL	226	44,4	55	7,5	173	23,8	51	7,0	79	10,8	24	3,5	19	2,9	727

Tableau 38. Fréquence des crises d'épilepsie observées chez les malades traités par les anticonvulsivants.

Mais les effectifs sont faibles et ne permettent pas de conclusion évidente.

Parmi les crises partielles :

- Les crises partielles à symptomatologie élémentaire tonique et/ou clonique et à symptomatologie adversive et/ou vocalisation surviennent avec une fréquence relativement faible ; en effet :

- . 52,4 % des malades présentant des CPE toniques et/ou cloniques font moins de 4 crises par an.
- . 19,6 % font plus d'une crise par jour.
- . 44,8 % des malades présentant des CPE adversive et/ou vocalisation font moins de quatre crises par an.
- . 8 % font plus d'une crise par jour.

- les crises partielles sensorielles surviennent avec une fréquence encore plus faible :

- . 60 % des malades ont moins de quatre crises par an.
- . 72 % font moins d'une crise par mois.
- . 16 % font plus d'une crise par jour.

- Les crises partielles élémentaires sensitives peuvent être rares :

- . 40,4 % des malades font moins de quatre crises par an

Ces crises peuvent être fréquentes :

- . 59,3 % des malades font plus d'une crise par mois.

- les crises partielles complexes peuvent être rares, fréquentes, ou très fréquentes .

c) Fréquence et nombre d'épilepsies

Nous venons d'apprécier, dans le chapitre précédent, l'absence de relation évidente entre la nature des crises et leur fréquence ; il existe en effet, pour chaque type de crise une grande dispersion des valeurs de cette fréquence interdisant toute conclusion d'ordre statistique.

On retrouve une grande dispersion également dans la fréquence critique des malades sélectionnés en fonction du nombre d'épilepsies qu'ils présentent.

2-3) Conclusion

La fréquence critique est un critère difficile à apprécier par le médecin qui n'assiste pratiquement jamais à la crise. Par ailleurs, l'absence de témoin et l'expression particulière des crises complexes rendent cette appréciation plus délicate encore.

La majorité des malades font, donc, moins de quatre crises par an. Ces malades étant sous traitement, la fréquence critique est modifiée et il est impossible de conclure sur l'existence d'une relation entre la fréquence critique et le type de crise présentée. On retiendra néanmoins, une fréquence critique apparemment plus élevée chez les malades présentant plusieurs formes sémiologiques de crises (crises secondairement généralisées essentiellement).

III - TRAITEMENTS ANTIEPILEPTIQUES.

III - TRAITEMENTS ANTIEPILEPTIQUES

A - Généralités

Le nombre des malades chez qui le traitement a été convenablement précisé au cours du remplissage des dossiers informatisés s'élève à 580 malades environ ; ce nombre varie entre 530 et 600 en fonction des questions traitées dans ce chapitre et sera systématiquement précisé.

1/ Molécules utilisées (Tableau 39)

Les malades épileptiques concernés dans cette étude reçoivent un traitement médicamenteux choisi parmi dix molécules différentes réparties en deux groupes selon leur efficacité anticonvulsivante et leur fréquence d'utilisation :

- les antiépileptiques considérés comme "majeurs"
- les antiépileptiques dits "mineurs" ou secondaire, d'emploi moins fréquent.

1-1) Antiépileptiques "majeurs"

Quatre molécules sont considérées comme ayant une action anticonvulsivante majeure et prédominant dans l'arsenal thérapeutique antiépileptique par leur fréquence d'emploi (tableau 39) :

- le Phénobarbital
- la Diphénylhydantoïne
- la carbamazépine
- le Valproate de sodium

L'emploi des antiépileptiques majeurs constituent 89,5 % des traitements médicamenteux utilisés dans la population de malades considérées. Ainsi, par fréquence décroissante :

- le Phénobarbital constitue :
 - . 43,4 % des traitements utilisés
 - . 48,5 % des antiépileptiques majeurs
- la Diphénylhydantoïne :
 - . 18,6 % de l'ensemble des drogues employées
 - . 20,8 % des antiépileptiques majeurs

ANTIÉPILEPTIQUES		SEXE FEMININ	SEXE MASCULIN	TOTAL N %		TOTAL PARTIEL
MAJEURS	Phénobarbital	207	306	513	49,4	1058 (89,5 %)
	Diphénylhydantoïne	77	143	220	18,6	
	Carbamazépine	88	115	203	17,2	
	Valproate	57	65	122	10,3	
MINEURS	Primidone	22	16	38	3,2	122 (10 %)
	Trinuride	8	17	25	2,1	
	Diazépam	5	9	14	1,2	
	Clonazépam	4	10	14	1,2	
	Ethosuximide	1	2	3	0,2	
	Sulthiame	2	2	4	0,3	
	Ac. Valproïque	10	14	24	2,0	
Total		481	699	1180	100,0	1180

Tableau 39 : Fréquence d'emploi des antiépileptiques.

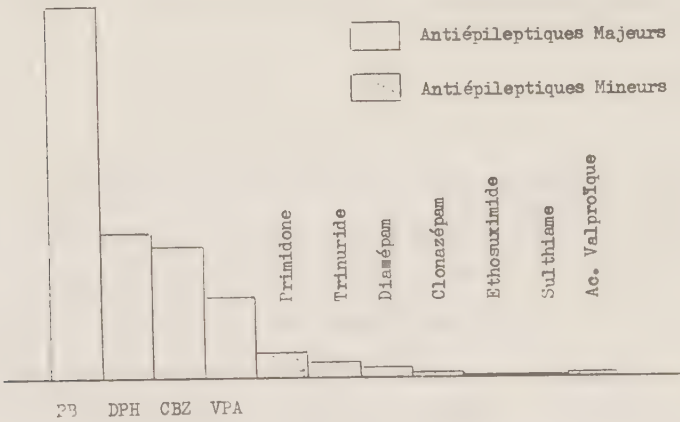


Figure 2 : Diagramme de la fréquence d'utilisation des antiépileptiques.

- la Carbamazépine

- . 17,2 % de l'ensemble des drogues employées
- . 19,2 % des antiépileptiques majeurs

- le Valproate de sodium constitue enfin :

- . 10,3 % des drogues utilisées
- . 11,5 % des antiépileptiques majeurs utilisés

1-2) Antiépileptiques "mineurs"

Ce sont les drogues les plus nombreuses et les moins utilisées ; Elles constituent 10,5 % des traitements médicamenteux et n'ont pas fait l'objet de dosages plasmatiques dans cette étude. Elles sont dites "mineures" du fait de leur emploi peu fréquent.

Sont employés :

(Tableau 39)

- la PRIMIDONE (MYSOLINE*)

C'est le plus fréquent parmi les antiépileptiques mineurs ; elles constitue en effet :

- . 3,2 % des drogues utilisées
- . 31,1 % des antiépileptiques "mineurs"

En fait, la primidone se transforme partiellement en phénobarbital dans le sang ; elle n'est donc considérée comme mineure que par sa faible fréquence d'utilisation, l'emploi du phénobarbital lui étant préféré.

- le TRINURIDE

Association triple, le trinuride contient du Phénobarbital et de la phénytoïne qui seront dosés dans le cadre de cette étude et rapportés aux antiépileptiques majeurs ; nous ne le retrouverons donc plus dans la suite de ce travail. Le Trinuride constitue :

- . 2,1 % des médicaments prescrits
- . 6,5 % des antiépileptiques "mineurs"

- les BENZODIAZEPINES : le DIAZEPAM (VALIUM*) et le CLONAZEPAM (RIVOTRIL*) constituent :

- . 2,4 % des drogues utilisées
- . 22,9 % des antiépileptiques "mineurs"

Ces molécules sont les plus fréquentes avec la primidone parmi les anti-épileptiques "mineurs".

- L'ACIDE VALPROIQUE (DEPAMIDE *) constitue :

- . 2,0 % des drogues utilisées
- . 19,7 % des antiépileptiques "mineurs"

- Les autres : le SULTHIAME (ELISAL*) et l'ETHOSUXINIMIDE (ZARONTIN*) sont les drogues les moins consommées ;

Elles ne constituent, en effet, que :

- . 0,5 % seulement des traitements prescrits,
- . 5,7 % des antiépileptiques secondaires utilisés.

2/ Nombre de médicaments consommés

Nous séparerons, au cours de cette étude, les malades ne recevant qu'un seul antiépileptique des malades sous polychimiothérapie , ceci dans un but de comparaison entre les deux méthodes.

L'effectif présent dans cette question s'élève à 608 malades ; soit un taux d'observation d'environ 98,8 %.

Parmi la population considérée (Tableau 40 et figure 3) :

- 171 malades sont traités par monochimiothérapie ; soit 28,1 % de la population globale

- 473 malades sont soumis à diverses associations médicamenteuses soit 72 % des cas. Ces associations rassemblent :

- . 2 médicaments dans 74 % des cas
- . 3 médicaments dans 21,5 % des cas
- . 4 médicaments dans 3,6 % des cas

Trois malades (0,7 %) prennent 5 médicaments

Aucun malade ne prend plus de cinq médicaments.

La répartition des antiépileptiques majeurs et mineurs dans ces associations est indiquée sur le tableau 41.

ANTIÉPILEPTIQUES CONSOMMÉS	SEXE MASCULIN		SEXE FÉMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
1 MÉDICAMENT	104	28,7	67	27,2	171	28,1
2 MÉDICAMENTS	195	53,8	129	52,4	324	53,3
3 MÉDICAMENTS	50	13,8	44	17,9	94	15,4
4 MÉDICAMENTS	10	2,7	6	2,4	16	2,6
5 MÉDICAMENTS	3	0,8	0	0,0	3	0,5
TOTAL	362	100,0	246	100,0	608	100,0

Tableau 40 : Nombre de médicaments consommés par malades.

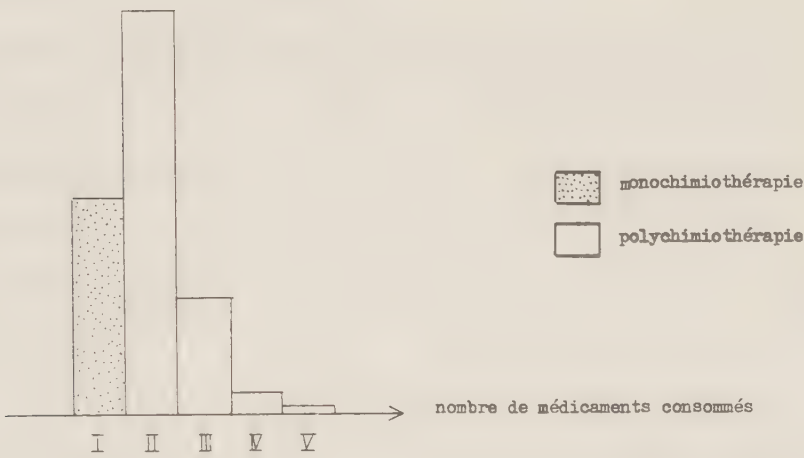


Figure 3 : Diagramme du nombre de médicaments consommés.

Les principales modalités thérapeutiques appliquées aux malades sont donc :

- soit une monochimiothérapie utilisant un antiépileptique majeur unique (28 %),
- soit une polychimiothérapie associant principalement deux antiépileptiques majeurs (53,3 %).

Il n'y a pas de différence sensible quant à la répartition des traitements entre les deux sexes ; on peut cependant noter une légère prédominance de la polychimiothérapie dans le sexe féminin.

3/ Autres prises médicamenteuses

Un certain nombre d'autres drogues, à visée autre qu'anti-comitiale, sont consommées par les malades.

Seules les drogues susceptibles d'interférer avec le métabolisme des antiépileptiques, sont précisées dans le dossier informatisé ; ce sont : (tableau 99)

- l'acide acétylsalicylique
- la phénylbutazone
- les anticoagulants oraux
- les oestroprogestatifs
- les antidépresseurs

Les drogues rassemblées dans la rubrique "prises autres" sont considérées comme n'ayant pas d'interférence connue avec les antiépileptiques et ne sont donc pas précisées.

Ces médicaments se surajoutent aux traitements antiépileptiques dans 6,7 % des cas (tableau 42) :

- 8,7 % dans le sexe féminin
- 5,4 % dans le sexe masculin

Ces prises de médicaments sont plus fréquentes dans le sexe féminin ; cette prédominance est essentiellement due à la consommation d'oestroprogestatifs.

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
1 AED* MAJEUR SEUL	105	29,0	66	26,8	171	28,1
1 AED MAJ. + AED MIN.	24	6,6	18	7,3	42	6,9
2 AED MAJEURS SEULS	170	46,9	123	50,0	293	48,2
2 AED MAJ. + AED MIN.	20	5,5	14	5,7	34	5,6
3 AED MAJEURS SEULS	36	9,9	21	8,5	57	9,3
3 AED MAJ. + AED MIN.	2	0,5	3	1,2	5	0,8
4 AED MAJEURS SEULS	2	0,5	0	0,0	2	0,3
4 AED MAJ. + AED MIN.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
AED MINEURS SEULEMENT	3	0,8	1	0,4	4	0,6
TOTAL	362	100,0	246	100,0	608	100,0

(*) AED : Drogue antiépileptique.

Tableau 41 / Modalités d'administration des médicaments.

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
prise d'aspirine	1	2,6	0	0,0	1	1,2
prise de phénylbutazone	1	0,0	0	0,0	1	1,2
anticoagulants oraux.	2	5,2	1	2,4	3	3,7
oestroprogestatifs	0	0,0	12	28,5	12	15,0
antidépresseurs	3	7,8	2	4,7	5	6,2
autres	31	81,5	27	64,3	58	72,5
TOTAL	38	100,0	42	100,0	80	100,0

Tableau 42 : Médicaments consommés en dehors des traitements antiépileptiques.

B - Modalités thérapeutiques

1/ Les monothérapies

En général, la première consultation commence par la prescription d'un seul médicament (28 %), nous verrons dans la deuxième partie, l'évolution de cette prescription au cours des consultations suivantes.

1-1) Molécules utilisées en monothérapie

Seuls les quatre antiépileptiques majeurs sont utilisés en monochimiothérapie ; Par ordre de fréquence décroissante, ce sont (tableau 43) :

- le Phénobarbital, 64,3 % des cas
- la Carbamazépine, 13,4 % des cas
- la Diphénylhydantoïne, 11,7 % des cas
- le Valproate de Sodium, 10,5 % des cas

Le Phénobarbital est donc largement la première molécule utilisée en monothérapie.

La Diphénylhydantoïne devient moins fréquente en monothérapie au profit de la Carbamazépine.

1-2) Malades sous monothérapies

1-2-1) Sexes des malades (Tableau 43)

Le nombre des malades traités par monothérapie s'élève à 171 soit (28,1 %) :

- 105 sont de sexe masculin (61,4 %)
- 66 sont de sexe féminin (38,6 %)

soit :

29,0 % de la population masculine
26,8 % de la population féminine.

Les monothérapies sont donc un peu plus fréquentes dans le sexe masculin que dans le sexe féminin.

Par ailleurs, nous observons une nette prédominance de l'emploi

MONOTHERAPIE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
PHENOBARBITAL	67	63,8	43	65,1	110	64,3
DIPHENYLDANTOINE	13	12,3	7	10,6	20	11,7
CARBAMAZEPINE	16	15,2	7	10,6	23	13,4
VALPROATE SODIQUE	9	8,5	9	13,6	18	10,5
TOTAL	105	100,0	66	100,0	171	100,0

Tableau 43 : Antiépileptiques majeurs utilisés en monochimiothérapie.

	Phénobarbital		Phénytoïne		Carbamazépine		Valproate		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 10 ans	7	77,7	0	0,0	2	22,2	0	0,0	9	100,0
10 à 20 ans	16	40,0	4	10,0	7	17,5	13	32,5	40	100,0
20 à 30 ans	33	76,7	4	9,3	3	6,9	3	6,9	43	100,0
30 à 40 ans	22	64,7	5	14,7	5	14,7	2	5,9	34	100,0
40 à 50 ans	20	69,0	6	20,7	3	10,3	0	0,0	29	100,0
50 à 60 ans	9	69,2	1	7,7	3	23,0	0	0,0	13	100,0
sup. à 60 ans	3	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0
TOTAL	110	64,3	20	11,7	23	13,4	18	10,5	171	100,0

Tableau 44 : Age des malades sous monochimiothérapie.

de Phénobarbital et du Valproate sodique dans le sexe féminin, au dépend de la Diphénylhydantoïne et de la Carbamazépine qui sont utilisées de façon équivalente, contrairement au sexe masculin.

1-2-2) Age des malades (tableau 44)

La monochimiothérapie est prescrite à tout âge, de façon indifférente, mais semble diminuer après 50 ans.

Quelquesoit l'âge des malades, le Phénobarbital reste le médicament prédominant.

Cependant, un certain nombre de remarques sont possibles :

- nous notons une nette diminution de la prescription du Phénobarbital chez les malades âgés de 10 à 20 ans, c'est à dire chez les adolescents.

- la fréquence d'utilisation de la Diphénylhydantoïne semble augmenter avec l'âge jusqu'à 50 ans environ.

- la Carbamazépine est très utilisée chez les enfants de moins de 10 ans ; chez les adultes, après 50 ans, où elles semble remplacer la Diphénylhydantoïne.

- le Valproate, enfin, est surtout utilisé chez les adolescents où il semble remplacer, avec la Carbamazépine, le phénobarbital dont les effets secondaires sont particulièrement indisposants à cet âge.

1-3) Epilepsies traitées par monothérapie

1-3-1) Monothérapies et nombre de crises

Près de 80 % des malades traités par monothérapie ne présentent qu'un type unique d'épilepsie.

Inversement, la fréquence de la monothérapie diminue avec l'augmentation du nombre d'épilepsies. Elle constitue, en effet, (tableau 45) :

- 31,6 % des traitements chez les malades ne faisant qu'une épilepsie

- 22,1 % des traitements chez les malades faisant deux épilepsies

- 14,3 % enfin, des malades présentant trois types d'épilepsies.

	1 seul type de crise		2 types de crises		3 types de crises		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
phénobarbital	35	56,3	10	55,1	2	55,6	103	64,8
diphénylhvdantoïne	10	12,5	2	6,9	0	0,0	18	11,3
carbamazépine	17	15,4	2	17,2	0	0,0	22	13,8
valproate sodique	0	7,0	6	20,7	1	53,3	16	10,0
TOTAL	127	100,0	28	100,0	3	100,0	159	100,0
total population	401	-	181	-	21	-	554	-
% monoth./ popul.	11,5 %		22,1 %		14,3 %		28,7 %	

Tableau 45 : Monothérapie et nombre de types de crises.

TYPES DE CRISES	Phénobarbital		Phénytoïne		Carbamazépine		Valproate		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cr. généralisées tonico-cloniques	61	75,3	4	4,9	5	6,2	11	13,6	81	100,0
Absences simples	4	55,6	0	0,0	0	0,0	2	33,3	6	100,0
P. Mal complexe	5	37,5	1	12,5	3	37,5	1	12,5	8	100,0
Cr. atoniques	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	-
Cr. ton. globales	1	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Myoclonies	9	60,0	0	0,0	0	0,0	6	40,0	15	100,0
CPE sensitives	4	44,4	2	22,2	3	53,3	0	0,0	9	100,0
CPE adv./vocal.	12	60,0	1	5,0	5	25,0	2	10,0	20	100,0
CPE ton./clon.	14	77,8	2	16,7	1	5,5	1	5,5	18	100,0
CPE sensorielles	5	62,5	0	0,0	3	57,5	0	0,0	8	100,0
Cr. partielles complexes	11	40,7	9	33,3	7	25,9	0	0,0	27	100,0
TOTAL	127	100,0	20	100,0	27	100,0	23	100,0	193	100,0

Tableau 46 : Monochimiothérapies et nature des crises présentées par les malades.

Le Phénobarbital reste le médicament employé en première intention dans les trois catégories de malades ; la fréquence de son emploi diminue cependant chez les malades faisant deux épilepsies, ainsi que la Diphénylhydantoïne, en faveur de la Carbamazépine et du Valproate.

Il aurait été souhaitable d'obtenir des effectifs plus nombreux dans la catégorie des malades faisant trois épilepsies afin d'apprécier plus complètement l'évolution des prescriptions médicamenteuses avec le nombre d'épilepsies.

1-3-2) Nature des épilepsies traitées par monothérapie

Tableaux 46 et 47

Dans la population des malades considérée, sont observées :

- 362 cas de crises généralisées
- 352 cas de crises partielles

Les crises généralisées sous monothérapie sont plus fréquentes que les crises partielles, en effet :

- 30,6 % des crises généralisées sont sous monothérapie
- 23,1 % des crises partielles

Parmi les crises généralisées sous monothérapie : Tableau 46

- le Phénobarbital est employé dans 70 % des cas
- la Diphénylhydantoïne, 4,5 % des cas
- la Carbamazépine, 7,2 %
- le Valproate, 18,2 %

Parmi les crises partielles sous monothérapies :

- le Phénobarbital est employé dans 54,8 % des cas
- la Diphénylhydantoïne, dans 18,3 % des cas
- la Carbamazépine, 23,1 %
- le Valproate, 3,6 % des cas

Le phénobarbital et le Valproate sont donc essentiellement utilisés sous monothérapie dans les crises généralisées. Le Valproate

	CRISES SOUS MONOTHERAPIE	TOTAL DES CRISES	% CRISES SOUS MONOTHERAPIE
Cr. généralisées tonico-cloniques	81	243	33,3 %
Myoclonies	15	36	41,7 %
Cr. atoniques	0	10	0,0 %
Cr. ton. globales	1	5	20,0 %
Absences simples	6	26	23,0 %
P. Mal complexe	8	41	19,5 %
CPE sensibles	9	42	21,4 %
CPE adv./vocal.	20	87	23,0 %
CPE ton./clon.	18	61	29,5 %
CPE sensorielles	8	25	32,0 %
Cr. Partielles complexes	27	137	19,7 %
TOTAL	193	713	27,0 %

Tableau 47 : Fréquence de la monochimiothérapie par type de crise.

dans les crises secondairement généralisées (deux et trois types différents de crises).

Dans les crises partielles, la fréquence d'utilisation du Phénobarbital diminue en faveur de la Diphénylhydantoïne et de la Carbamazépine.

2/ Les polychimiothérapies

Les associations médicamenteuses sont prescrites de façon importante au cours de la première consultation. Cependant, dans cette étude, il est nécessaire de tenir compte qu'un grand nombre de malades avaient déjà un traitement antérieurement à la première consultation correspondant au début de cette étude, en effet :

- 410 malades étaient déjà traités avant la première consultation, soit 66,8 % de la population.

- 203 malades ont commencé un traitement à la suite de la première consultation, soit 33,3 %.

En général, une association médicamenteuse est prescrite dès que toutes les possibilités de la monothérapie sont épuisées. Nous considérerons dans la deuxième partie, les modifications de la prescription d'associations médicamenteuses sur l'ensemble des consultations.

2-1) Médicaments prescrits en association

2-1-1) Molécules utilisées (Tableau 48)

Les associations médicamenteuses rassemblent des antiépileptiques majeurs entre eux et/ou avec des antiépileptiques d'emploi secondaire.

Le Phénobarbital reste la principale drogue prescrite en association ; elle est en effet, utilisée dans 96 % des cas.

Par contre la Diphénylhydantoïne devient plus fréquente en polythérapie que la Carbamazépine, contrairement à la monothérapie, en effet :

- la Diphénylhydantoïne rentre dans 46,0 % des associations médicamenteuses, la Carbamazépine 41,4 % seulement.

- enfin, le Valproate reste le moins utilisé en polythérapie comme en monothérapie et ne constitue que 23,9 % des associations.

POLYCHIMIOThERAPIE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
PHENOBARBITAL	239	93,7	174	97,5	413	96,0
PHENYTOINE	130	50,9	70	39,3	200	46,5
CARBAMAZEPINE	99	38,8	81	45,5	180	41,8
VALPROATE	56	21,9	48	27,0	104	24,2
IRIMIDONE	16	6,2	23	12,8	39	9,0
ETHOSUXIMIDE	2	0,8	1	0,5	3	0,7
DIAZEPAM	9	3,5	5	2,8	14	3,2
CLONAZEPAM	10	3,9	4	2,2	14	3,2
SULTHIAME	2	0,6	2	1,1	4	0,9
AC. VALPROIQUE	14	5,5	10	5,6	24	5,5

Tableau 48: Molécules utilisées en association ; Les pourcentages sont rapportés à la population sous polychimiothérapie.

POLYCHIMIOThERAPIE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
PHENOBARBITAL + AED MINEURS	17	77,2	13	76,4	30	76,9
PHENYTOINE + AED MINEURS	1	4,5	2	11,6	3	7,7
CARBAMAZEPINE + AED MINEURS	3	13,5	1	5,6	4	10,2
VALPROATE + AED MINEURS	1	4,5	1	5,8	2	5,1
TOTAL	22	100,0	17	100,0	39	100,0

Tableau 49: Associations médicamenteuses ne comprenant qu'un seul antiépileptique (AED) majeur.

Les antiépileptiques "mineurs" d'emploi secondaire sont fréquemment utilisés en association aux antiépileptiques majeurs (Cf. tableau 48) Il sentrent en effet, dans environ 23,0 % des associations médicamenteuses. Le principal épileptique secondaire utilisé est la PRIMIDONE qui entre dans 9 % des associations médicamenteuses.

2-1-2) Associations pratiquées (Tableaux 49, 50 et 51)

Les associations médicamenteuses prescrites comprennent :

- un antiépileptique majeur dans 9,0 % des cas : 39 malades
- deux antiépileptiques majeurs dans 75,3 % des cas : 327 malades
- trois " " " 14,3 % des cas : 62 "
- quatre " " " 0,4 % des cas : 2 "
- uniquement des antiépileptiques "mineurs", 0,9 % des cas ;
soit quatre malades.

a) Associations comprenant un seul antiépileptique majeur

Tableau 49

Elles associent le Phénobarbital (77 %) à :

- la PRIMIDONE, 11 malades : 36,7 % des cas
- l'acide valproïque, 13 malades : 43,3 % des cas
- au DIAZEPAM, 4 malades : 13,3 %
- au CLONAZEPAM, 2 malades : 6,7 %
- à l'ETHOSUXIMIDE, 2 malades : 6,7 % des cas

Elles associent la Carbamazépine dans 10 % des cas à :

- La PRIMIDONE, 2 malades : 50 % des cas
- l'acide valproïque, 2 malades : 50 % des cas

La Diphénylhydantoïne dans 7,7 % des cas à :

- la PRIMIDONE, 1 malade : 33,3 %
- au DIAZEPAM, 1 malade : 33,3 %
- au CLONAZEPAM, 1 malade : 33,3 %
- au SULTHIAME, 1 malade : 33,3 %

Le Valproate dans 5,1 % des cas à la PRIMIDONE (1 malade) et au DIAZEPAM (1 malade).

b) Associations comprenant deux antiépileptiques majeurs

Tableau 50

Elles constituent la majeure partie des prescriptions, en effet :
 - 54,0 % des malades de la population considérée prennent un
 traitement associant deux antiépileptiques majeurs.

- elles constituent 75 % des associations médicamenteuses.

Le Phénobarbital rentre dans 94,5 % des associations comprenant
 deux AED majeurs :

- la Diphénylhydantoïne : 45,5 %
- la Carbamazépine : 35 %
- le Valproate : 20,7 %

Le Valproate s'associe au Phénobarbital dans 85 % des cas.

Les principales associations regroupant le Phénobarbital
 aux autres antiépileptiques majeurs constituent 94,5 % des cas.

La Diphénylhydantoïne, associée au Valproate ou à la Carbamazé-
 pine ne constitue que 3,0 % des cas.

Enfin, l'association "Carbamazépine + Valproate" ne représente
 que 2,4 % des cas.

Il n'y a pas d'association diphénylhydantoïne + Carbamazépine
 + Valproate.

Les antiépileptiques "secondaires" éventuellement ajouté à ces
 prescriptions sont :

- la PRIMIDONE (17 malades) : 5,2 % des cas
- l'acide valproïque (5 malades) : 1,5 % des cas
- le DIAZEPAM (6 malades) : 1,8 %
- le CLONAZEPAM (10 malades) : 3,0 %
- le SULTHIAME (2 malades) : 0,6 %
- l'ETHOSUXIMIDE (1 malade) : 0,3 % des cas

ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE		sexe		total	%
		masculin	féminin		
Phénobarbital + Diphénylhydantoïne	SEULEMENT	53	45	126	42,5
	+ AED mineurs	10	3	13	
Phénobarbital + Carbamazépine	SEULEMENT	57	45	102	35,2 %
	+ AED mineurs	3	10	13	
Phénobarbital + Valproate sodique	SEULEMENT	26	21	47	16,6 %
	+ AED mineurs	3	5	8	
Diphénylhydantoïne + Valproate sod.	SEULEMENT	4	0	4	1,5 %
	+ AED mineurs	0	1	1	
Carbamazépine + Valproate sodique	SEULEMENT	4	3	7	2,4 %
	+ AED mineurs	0	1	1	
Diphénylhydantoïne + Carbamazépine	SEULEMENT	0	4	4	1,5 %
	+ AED mineurs	0	1	1	
TOTAL		190	137	327	100,0 %

Tableau 50 : Associations médicamenteuses comprenant 2 AED majeurs.

ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE		M*	F*	TOTAL	%
Phénobarbital + Diphénylhydantoïne	SEULEMENT	21	8	29	46,8 %
	+ Carbamazépine	1	0	1	
Phénobarbital + Diphénylhydantoïne	SEULEMENT	8	6	14	25,0 %
	+ Valproate sodique	0	2	2	
Phénobarbital + Carbamazépine	SEULEMENT	7	6	13	25,0 %
	+ Valproate sodique	1	2	3	
Diphénylhydantoïne + Carbamazépine	SEULEMENT	0	0	0	0,0 %
	+ Valproate sodique	0	0	0	
Phénobarbital + Diphénylhydantoïne	SEULEMENT	2	0	2	3,1 %
	+ Carbamazépine + Valproate sod.	0	0	0	
TOTAL		40	24	64	100,0 %

Tableau 51 : Associations médicamenteuses comprenant 3 et 4 Antiépileptiques majeurs (AED).

(*) : M = sexe masculin ; F = sexe féminin.

- c) Associations médicamenteuses comprenant plus de deux AED

 majeurs

Tableau 51

Elles constituent 10,6 % des traitements prescrits à l'ensemble des malades de la population étudiée,
 14,7 % des malades sous polychimiothérapie.

Dans tous les cas, le Phénobarbital est la première drogue prescrite :

- la Diphénylhydantoïne rentre dans 74,9 % des cas
- la Carbamazépine également
- le Valproate dans 53,1 % des cas

Deux malades (3,1 %) reçoivent simultanément les quatre antiépileptiques majeurs.

Les antiépileptiques "secondaires" éventuellement associés sont :

- la PRIMIDONE principalement (3 malades) : 4,7 %
- le DIAZEPAM, un malade
- le CLONAZEPAM, un malade
- le SULTHIAME, un malade

- d) Associations médicamenteuses ne comprenant que des antiépileptiques "mineurs"

Quatre malades ne prennent que des antiépileptiques "secondaires" soit 0,6 % de la population globale.

- 3 sont de sexe masculin,
- 1 est de sexe féminin.

Tous prennent de la PRIMIDONE associée à :

- l'acide valproïque, 3 d'entre eux
- au DIAZEPAM, 1 d'entre eux

2-2) Malades sous polythérapie

2-2-1) Sexe des malades sous polythérapies

Le nombre des malades sous polythérapies s'élève à 434 soit

	PHENYTOINE		DIPHENHYDANTOINE		CARBAMAZEPINE		VALPROATE		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N (popul.)	%
inf. à 10 ans	15	26,2	7	12,7	6	35,3	6	47,0	17	62,5
10 à 20 ans	34	58,3	25	27,7	42	46,6	35	38,9	90	67,6
20 à 30 ans	110	55,3	61	45,8	60	40,0	30	24,0	125	75,3
30 à 40 ans	56	48,6	44	49,4	35	39,3	14	15,7	89	70,6
40 à 50 ans	35	46,5	26	66,6	17	29,5	9	15,8	57	65,5
50 à 60 ans	26	92,5	20	51,5	19	48,7	6	15,3	39	70,9
sup. à 60 ans	14	72,2	8	60,0	3	20,0	2	13,3	15	78,9
TOTAL	501		200		162		104		-	

Tableau 51a : Evolution de la prescription des Antiépileptiques majeurs en association; influence de l'âge.
(Les pourcentages de la dernière colonne sont rapportés à la population sous polythérapie)

POLYCHIMIOThERAPIE	inf. 10 ans		10 à 20 ans		20 à 30 ans		30 à 40 ans		40 à 50 ans		50 à 60 ans		sup. 60 ans		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PB	2	11,7	11	12,2	4	3,2	6	6,7	4	7,0	1	2,5	2	13,3	30	6,9
DPH	0	0,0	0	0,0	3	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,7
CBZ	0	0,0	0	0,0	2	1,6	0	0,0	1	1,7	0	0,0	0	0,0	4	0,9
VPA	0	0,0	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	2,5	0	0,0	2	0,4
PB + DPH	17,6		12	13,3	16	26,8	35	39,3	31	54,4	14	35,9	8	53,3	139	32,2
PB + CBZ	17,6		26	28,9	77	29,6	28	31,4	7	12,2	14	35,9	2	13,3	177	27,1
PB + VPA	6	35,3	20	22,2	12	0,6	10	11,2	3	5,2	2	5,1	2	13,3	55	12,7
DPH + VPA	0	0,0	1	1,1	4	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	1,1
CBZ + VP	0	0,0	5	5,5	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	2,5	0	0,0	8	1,8
DPH + CBZ	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,1	0	0,0	1	2,5	1	6,6	5	1,1
PB + DPH + CBZ	0	0,0	6	6,7	11	2,2	5	5,6	4	7,0	3	7,7	0	0,0	30	6,9
PB + DPH + VPA	0	0,0	3	3,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,1	0	0,0	16	3,7
PB + CBZ + VPA	0	0,0	0	0,0	8	1,6	0	0,0	3	5,2	0	0,0	0	0,0	16	3,7
DPH + CBZ + VPA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4
TOTAL	17	100,0	0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	15	100,0	432	100,0

Tableau 52 : Influence de l'âge sur la nature des prescriptions médicamenteuses.

71,7 % de la population globale.

- 255 sont de sexe masculin (58,7 %)
- 179 de sexe féminin (41,2 %)

Les malades de sexe masculin traités par polychimiothérapie représentent 70 % de la population masculine totale.

Les malades du sexe féminin sous polythérapie constituent 72,5 % de la population féminine.

Ces résultats corroborent la moindre fréquence de la monothérapie dans le sexe féminin.

L'emploi de Phénobarbital est plus fréquent dans le sexe féminin que dans le sexe masculin, ainsi que la Carbamazépine et le valproate, au dépend de la Diphénylhydantoïne en effet :

- dans le sexe féminin, la Carbamazépine est la première drogue à être prescrite après le Phénobarbital.

- dans le sexe masculin, l'emploi de la Diphénylhydantoïne suit le Phénobarbital par sa fréquence de prescription et prédomine largement l'emploi de la Carbamazépine et du Valproate.

2-2-2) Age des malades sous polythérapies (Tableau 51a)

L'effectif présent dans cette question est de 432 malades.

Le Phénobarbital reste la première drogue prescrite à tout âge, cependant, on peut observer que :

- en bas âge (inférieur à 10 ans); la fréquence de prescription du Phénobarbital est diminuée au profit du Valproate.

La Diphénylhydantoïne est relativement peu prescrite en bas âge et avant 20 ans au profit de la Carbamazépine et du Valproate. Sa fréquence de prescription augmente ensuite avec l'âge.

La Carbamazépine reste souvent utilisée jusqu'à 30 ans ; La fréquence de sa prescription diminue ensuite au profit de la Phénytoïne.

Le Valproate enfin, est surtout prescrit avant 20 ans.

Par ailleurs :

- les principales associations utilisées sont plus ou moins fréquentes en fonction de l'âge du malade , en effet : (tableau 52)

- L'association Phénobarbital + Diphénylhydantoïne prédomine après 30 ans ; avant 30 ans, sa fréquence diminue en faveur de l'association Phénobarbital + Carbamazépine chez les malades âgés de 10 à 20 ans et en faveur de l'association Phénobarbital + Valproate chez les malades de moins de 10 ans.

2-3) Types de crises traitées par polychimiothérapie

2-3-1) Nombre de crises et polythérapie (tableau 53)

Il n'y a pas de relation évidente entre le nombre de crises pouvant être présentées par les malades et les formules d'associations médicamenteuses.

2-3-2) Nature des crises sous polythérapie

Les associations médicamenteuses sont plus fréquemment prescrites dans les crises partielles que dans le cas des crises généralisées, en effet :

- environ 69 % des crises généralisées sont sous polythérapies,
- 76 % des crises partielles.

Cependant, parmi les crises généralisées (Tableau 54)

- 79,1 % des "absences petit mal" sont traités par polychimiothérapie,
- 76,9 % des absences "simples"
- 80 % des absences "complexes".

Parmi les crises partielles :

- 68 % seulement des crises "sensorielles" sont sous polythérapie
- 70 % des crises "toniques et ou cloniques".

Enfin, parmi les crises partielles, ce sont les épilepsies à symptomatologie complexe qui ont le plus souvent nécessité une associa-

POLYTHERAPIE	Type unique de crise		Deux types de crises		Trois types de crises		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1 MED. MAJ.	15	5,5	11	10,9	0	0,0	26	6,7
2 MED. MAJ.	218	80,7	73	72,3	15	88,2	306	78,8
3 MED. MAJ.	36	13,3	17	16,8	1	5,9	54	13,9
4 MED. MAJ.	1	0,4	0	0,0	1	5,9	2	0,5
TOTAL	270	100,0	101	100,0	17	100,0	388	100,0

Tableau 53 : Associations médicamenteuses et manifestations critiques différentes pouvant être présentées par les malades.

TYPES DE CRISES	TOTAL	TOTAL POLYTHERAPIE	% POLYTHERAPIE
Cr. généralisées tonico-cloniques	243	161	66,2
Myoclonies	36	21	58,3
Cr. atoniques	10	10	100,0
Cr. ton. globales	5	4	80,0
Sd. de WEST	1	1	100,0
Absences simples	26	20	76,9
" Petit Mal " complexe	41	33	80,5
CPE sensibles	42	33	78,6
CPE adv./vocal.	87	65	74,7
CPE ton./clon.	61	43	70,5
CPE sensorielles	25	17	68,0
Cr. partielles complexes	137	110	80,3
TOTAL	518	713	72,6

Tableau 54 : Nature des crises sous polychimiothérapie.

	Cr. général. tonico-clon.		absences simples		"petit mal" complexe		myoclonies		crises atoniques		crises ton. cloniques		d. de ...		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PB	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
DPH	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	1	0,4
CBZ	0	0,0	0	0,0	1	5,0	1	4,7	0	0,0	0	0,0	-	-	2	0,8
VPA	1	0,5	1	5,0	0	0,0	1	4,7	0	0,0	0	0,0	-	-	3	1,2
PB + DPH	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
PB + CBZ	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
PB + VPA	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
DPH + VPA	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	1	0,4
CBZ + VPA	0	0,0	0	0,0	1	5,0	1	4,7	0	0,0	0	0,0	-	-	2	0,8
DPH + CBZ	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	1	0,4
PB + DPH + CBZ	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
PB + DPH + VPA	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
PB + CBZ + VPA	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
PB + DPH + CBZ + VPA	14	8,7	1	5,0	1	5,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	-	-	19	7,8
TOTAL	161	100,0	20	100,0	30	100,0	21	100,0	10	100,0	4	100,0	1	100,0	250	100,0

Tableau 55 : Crises généralisées sous polychimiothérapie.

POLYCHIMIOThERAPIE	CPE ton./clon.		CPE adv./vocal.		CPE sensibles		CPE SENSOR.		CP Complexes		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PB	0	0,0	1	1,5	1	3,0	0	0,0	5	4,5	7	2,6
DPH	0	0,0	2	3,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,7
CBZ	1	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,8	3	1,1
VPA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PB + DPH	12	27,9	26	40,0	13	39,3	5	29,4	45	40,9	100	37,3
PB + CBZ	17	39,5	27	41,5	11	33,3	5	29,4	28	25,4	85	31,7
PB + VPA	6	13,9	2	3,0	1	3,0	1	5,9	4	3,6	14	5,2
DPH + VPA	0	0,0	1	1,5	1	3,0	0	0,0	0	0,0	2	0,7
CBZ + CPA	1	2,3	1	1,5	0	0,0	0	0,0	2	1,8	4	1,5
DPH + CBZ	0	0,0	2	3,1	0	0,0	0	0,0	1	0,9	3	1,1
PB + DPH + CBZ	3	7,0	2	3,1	3	9,1	4	29,5	13	11,8	25	9,3
PB + DPH + VPA	0	0,0	1	1,5	2	6,0	0	0,0	3	2,7	6	2,2
PB + CBZ + VPA	3	7,0	0	0,0	0	0,0	1	5,9	5	4,5	13	4,8
PB + DPH + CBZ + VPA	0	0,0	0	0,0	1	3,0	1	5,9	2	1,8	4	1,5
TOTAL	43	100,0	65	100,0	30	100,0	17	100,0	110	100,0	268	100,0

Tableau 56 : Crises partielles sous polychimiothérapie.

tion médicamenteuse.

2-3-3) Types de crises et formules d'association

Parmi les crises généralisées (tableau 55) :

- on note la prédominance de l'association Phénobarbital + Diphénylhydantoïne dans les épilepsies généralisées tonico-cloniques,
- de l'association Phénobarbital + Carbamazépine dans les absences "complexes",
- de l'association Phénobarbital + Valproate dans les absences "simples et les myoclonies.

Parmi les crises partielles : (tableau 56)

- l'association Phénobarbital + Diphénylhydantoïne prédomine dans :
 - . Les CPE adversives et/ou vocalisatrices,
 - . les CPE sensibles,
 - . Les crises partielles complexes,
- l'association Phénobarbital + Carbamazépine dans les crises partielles élémentaires à symptomatologie tonique et/ou clonique.

C - Assiduité aux traitements

L'effectif présent dans cette question s'élève à 512 malades soit un taux d'observation d'environ 83,2 %.

Environ 94 % des malades suivis dans cette étude semblent prendre leur traitement régulièrement (tableau 57).

La mauvaise complaisance au traitement s'élève à environ 5 % et reste relativement faible contrairement à ce que l'on a pu prétendre au cours des années précédentes.

On notera une plus mauvaise assiduité au traitement dans le sexe masculin que dans la population féminine.

D'une manière générale, les épilepsies généralisées sont un peu moins bien régulièrement traitées que les crises partielles ; ceci peut-être en partie dû au grand nombre de crises généralisées tonico-

	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
TRAITEMENT REGULIER	284	92,8	197	95,6	481	93,9
MAL SUIVI	22	7,2	7	3,4	29	5,5
"NE SAVENT PAS"	0	0,0	2	1,0	2	0,4
TOTAL	306	100,0	206	100,0	512	100,0

Tableau 57 : Assiduité des malades au traitement.

	TRAITT. REGULIER		MAL SUIVI		"NE SAVENT PAS"		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
CG tonico-clon. atoniques & ton. globales	228	92,7	18	7,3	0	0,0	246	100,0
Abs. simples	24	96,0	1	4,0	0	0,0	25	100,0
P. Mal complexe	39	97,5	1	2,5	0	0,0	40	100,0
CPE ton./clon.	51	91,0	4	7,1	1	1,6	56	100,0
CPE adv./vocal.	80	96,4	3	3,6	0	0,0	83	100,0
CPE sensitives	37	97,3	1	2,6	0	0,0	38	100,0
CPE SENSOR.	21	95,0	1	4,2	0	0,0	22	100,0
Cr. Partielles Complexes	121	92,4	9	6,9	1	0,7	131	100,0
Etat de mal	10	100,0	0	0,0	0	0,0	10	100,0
TOTAL	613	93,9	38	5,8	2	0,3	653	100,0

Tableau 58 : Assiduité au traitement et types de crises.

cloniques survenant de façon isolée à une faible fréquence, en effet : (tableau 58)

- un traitement mal suivi concerne :

- . 6,5 % des épilepsies généralisées
- . 6,0 % des épilepsies partielles

- Parmi les crises partielles, la mauvaise assiduité au traitement atteint 7 % dans les crises toniques et/ou cloniques (faible fréquence car bien sensible au traitement ; ceci peut être à l'origine d'une certaine négligence de la part des malades) et dans les crises partielles complexes.

D - Evénements concomitants

1/ Grossesse

Sept femmes épileptiques sont enceintes ; soit environ 3 % de la population féminine présente dans cette étude.

L'âge de grossesse varie entre trois et huit mois ; aucun dosage n'a été pratiqué dans la période des trois premiers mois.

Ces malades souffrent :

- de crises généralisées (quatre d'entre elles),
- de crises partielles élémentaires adversives (une),
- de crises partielles complexes (une d'entre elles),
- d'absence petit mal (trois d'entre elles).

La fréquence critique varie d'une crise par semaine (une d'entre elles) jusqu'à deux à dix crises par an ;

L'étiologie de l'épilepsie est inconnue chez deux malades :

- neurochirurgicale : 2 malades
 - . une étiologie tumorale,
 - . une étiologie malformative.

- fonctionnelle et métabolique : 1 malade,
- Périnatale chez deux malades.

Toutes prennent du Phénobarbital ;
 Une prend de la Diphénylhydantoïne
 Deux prennent de la Carbamazépine
 Enfin 2 prennent du valproate de sodium

Le Phénobarbital est le seul antiépileptique majeur consommé chez deux malades,

Phénobarbital + Diphénylhydantoïne	= 1 malade,
Phénobarbital + Carbamazépine	= 2 malades,
Phénobarbital + Valproate	= 2 malades.

On note une nette diminution de la Phénylhydantoïne prescrite chez les femmes enceintes ; mais le faible effectif de grossesse ne permet pas de conclure sur cette dernière donnée.

2/ Pathologies concomitantes

Deux malades présentent des troubles pathologiques en dehors de leur épilepsie:

- Une présente des troubles du transit à la suite d'opération chirurgicale digestive
- une présente une insuffisance hépatique.

Ces deux types de pathologie peuvent interférer sur la pharmacocinétique des antiépileptiques administrés et modifier la qualité du traitement.

IV - RESULTATS DES TRAITEMENTS ANTIEPILEPTIQUES.

IV / RESULTATS DES TRAITEMENTS ANTIEPILEPTIQUES

A - Qualité du traitement

1/ Introduction

La qualité du traitement est appréciée par le médecin au cours de la consultation.

Son estimation repose essentiellement sur le critère de la fréquence critique, des éventuels effets secondaires et des signes de toxicité clinique (voir ci-dessous).

Le nombre de malades dont la qualité du traitement a été appréciée s'élève à 532, soit environ 86 % des malades concernés dans cette étude.

Ainsi, dans la population d'épileptiques traités et envoyés pour un dosage :

- 48 % sont considérés comme étant traités de façon efficace ;
il s'agit de malades :
 - . dont les crises ont disparu
 - . dont les crises sont devenues rares quant à l'appréciation du médecin.
- 27 % sont considérés comme étant traités de façon inefficace ;
 - . soit la fréquence des crises est demeurée inchangée.
 - . soit la fréquence critique n'a pas été améliorée de façon satisfaisante.

Il existe donc un certain nombre de difficultés d'appréciation ne pouvant pas forcément être résolues dans les meilleures conditions par le médecin ; en effet, la fréquence critique peut rester mal connue chez des malades suivis en ambulatoire, du fait :

- . de l'amnésie post-critique
- . de l'absence fréquente de témoin
- . des circonstances de survenue (morphéïques)
- . de la nature des crises enfin (absences et crises partielles complexes).

- 24 % enfin des malades concernés ont un traitement dont la qualité reste inappréciable par le médecin. Il s'agit essentiellement de malades :

- . faisant peu de crises (crises annuelles)
- . ou dont la mise en route du traitement est encore récente.

Les malades viennent pour la plupart pour un dosage en vue de l'adaptation des doses de drogue administrée.

2/ Qualité du traitement et nature des crises

Le nombre des crises considérées est de 664, soit 93 % du nombre total de crises (712) présentées par l'ensemble des malades de la population d'épileptiques étudiée.

Les résultats (tableaux 59 et 60) montrent que les crises généralisées sont plus efficacement traitées que les crises partielles en effet :

- . Le traitement est efficace dans 50 % des cas de crises généralisées.
- . Dans 40 % des cas de crises partielle seulement.

2-1) Parmi les crises généralisées (Tableau 59)

Les crises les plus sensibles aux traitements prescrits sont :

- . les crises tonico-cloniques et/ou myoclonies
- . les absences simples.

Les plus réfractaires étant les crises de "petit mal" à symptomatologie complexe.

2-2) Parmi les crises partielles (tableau 60)

Les crises les mieux traitées sont les crises partielles élémentaires, surtout les crises à symptomatologie motrice pure (tonique, clonique, adversive ou avec vocalisation) et sensorielles.

Les plus réfractaires étant les crises partielles à symptomatologie complexe.

	INACTIF		NOCIF		EFFICACE		INAPPRECIABLE		TOTAL	
NATURE DES EPILEPSIES	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N	%
Crises généralisées Tónico-cloniques	56	25,0	0	0,0	112	50,0	56	25,0	224	100
Myoclonies	11	33,3	0	0,0	16	48,5	6	18,2	33	100
Crises Toniques globales	2	50,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0	4	100
Crises atoniques	7	70,0	0	0,0	3	30,0	0	0,0	10	100
Spasme en flexion	1	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Absences "simples"	5	20,8	0	0,0	17	70,8	2	8,33	24	100
Absences "complexes"	12	32,4	1	2,70	17	45,9	7	18,9	37	100
TOTAL	94	28,23	1	0,3	167	50,1	71	21,3	333	100

TABLEAU 59

QUALITE DU TRAITEMENT ET TYPES DE CRISES GENERALISEES

	INACTIF		NOCIF		EFFICACE		INAPPRECIABLE		TOTAL	
NATURE DES CRISES	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
CPE toniques et/ou cloniques	18	32,7	0	0,0	20	36,3	17	30,9	55	100
CPE adver. et/ou vocal.	25	30,8	0	0,0	34	42,0	22	27,0	81	100
CPE sensibles	13	34,2	0	0,0	13	34,2	12	31,6	38	100
CPE sensorielles	3	12,0	0	0,0	16	64,0	6	24,0	25	100
Cr partielles complexes	44	33,3	0	0,0	51	38,6	37	28,0	132	100
TOTAL	103	31,1	0	0,0	134	40,5	94	28,4	331	100

TABLEAU 60

QUALITE DU TRAITEMENT ET TYPES DE CRISES PARTIELLES

3/ Influence du nombre de manifestations critiques différentes pouvant être présentées par les malades

Dans l'ensemble et quelquesoit la nature des crises, la qualité du traitement est meilleure chez les malades présentant une forme unique de crise, en effet (tableau 61) :

- . environ 50 % des traitements y sont efficaces
- . 26 % sont inactifs

On observe notamment dans cette catégorie que :

- . Plus de 60 % des malades présentant des crises de "petit mal" complexes sont traités de façon efficace
- . Plus de 40 % des crises partielles complexes

En revanche, chez les malades présentant plusieurs manifestations critiques différentes, l'efficacité du traitement, dans ces mêmes types de crises, est réduite (tableau 62) :

- . à 30 % dans les "petits mal" complexes
- . 31 % dans les crises partielles complexes

Il semble donc que le pronostic de ces crises soit meilleur lorsqu'il ne se surajoute pas d'autres types de crises différentes et que, dans l'ensemble, le traitement soit moins efficace chez un malade présentant plusieurs manifestations critiques différentes.

4/ Modalités thérapeutiques et qualité du traitement (Tableau 63)

4-1) Monothérapies et polychimiothérapies

Le nombre de crises recensées dans cette question s'élève à 631, soit environ 88,4 % du nombre total de crises présentées par les malades de la population d'épileptiques concernée.

4-1-1) Types de crises généralisées (Tableau 63)

Sous monothérapies
.....

- environ 52 % des crises généralisées sont traitées efficacement.

	INACTIF		NOCIF		EFFICACE		INAPPRECIABLE		TOTAL
TYPE UNIQUE D'EPILEPSIE	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N° %
Crises généralisées toniques cloniques	20	16,5	0	0,0	73	60,3	28	23,1	121 100,0
Cr. atoniques	2	50,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0	4 100,0
Cr. toniques glob.	0	-	0	-	2	-	0	-	2 100,0
Myoclonies	1	16,7	0	0,0	5	83,3	0	0,0	6 100,0
Spasme en flexion	1	-	0	-	0	-	0	-	1 100,0
Absences simples	0	0,0	0	-	3	100,0	0	-	3 100,0
"Absences" complexes	2	11,7	1	5,9	11	64,7	3	17,6	17 100,0
CPE sensitives	11	34,4	0	0,0	11	34,4	10	31,2	32 100,0
CPE sensorielles	3	23,1	0	0,0	7	53,8	3	23,1	13 100,0
CPE ton. et/ou clon.	13	31,7	0	0,0	16	39,0	12	29,3	41 100,0
CPE adv. et/ou voc.	19	32,7	0	0,0	27	46,5	12	20,7	58 100,0
Cr. part. complexes	27	34,6	0	0,0	34	43,6	17	21,8	78 100,0
TOTAL	99	26,3	1	0,2	191	50,8	85	22,6	376 100,0

TABLEAU 61

QUALITE DU TRAITEMENT CHEZ LES MALADES PRESENTANT UN TYPE
UNIQUE D'EPILEPSIE

	INACTIF	NOCTIF	EFFICACE	INAPPRÉC.	TOTAL
PLUSIEURS FORMES DE CRISES	N° %	N° %	N° %	N° %	N° %
Cr. génér. tonico-clon.	76 34,0	0 0,0	39 37,8	28 27,2	103 100
Crises atoniques	5 -	0 0,0	1 16,7	0 40,0	6 100
Crises toniques globales	2 -	0 0,0	0 -	0 -	2 100
Myoclonies	10 37,0	0 0,0	11 40,7	6 22,2	27 100
Absences "simples"	5 23,8	0 0,0	14 66,7	2 9,5	21 100
"Petit mal" complexe	10 50,0	0 0,0	6 30,0	4 20,0	20 100
CPE ton. et/ou clon.	5 35,7	0 0,0	4 28,6	5 35,7	14 100
CPE adv et/ou vocal.	6 26,1	0 0,0	7 30,4	10 43,5	23 100
CPE sensitives	2 33,3	0 0,0	2 33,3	2 33,3	6 100
Cr. partielles complexes	17 31,5	0 0,0	17 31,5	20 37,0	54 100
C. P. sensorielles	0 0,0	0 0,0	9 75,0	3 25,0	12 100
TOTAL	98 34,0	0 0,0	110 38,2	84 29,2	288 100

TABEAU 62

QUALITE DU TRAITEMENT CHEZ LES MALADES PRESENTANT PLUSIEURS
FORMES SEMEIOLOGIQUES DE CRISES

- 22,5 % sont considérées comme refractaires
- 25,2 % des crises présentent une réponse inappréciable par le médecin.

Sous polychimiothérapie

- 51 % des crises sont traitées efficacement
- 28,5 % sont réfractaires
- le traitement est inappréciable dans 19 % des cas.

Remarques

Les types d'épilepsie répondant de façon satisfaisante à une monothérapie sont :

- les crises généralisées tonico-cloniques
- les épilepsies de type absences "simples"

Les plus réfractaires étant : les absences "complexes".

4-1-2) Crises partielles

Les résultats précédents se retrouvent un peu dans les crises partielles ; en effet, si dans l'ensemble des crises partielles on observe une meilleure efficacité et un moindre pourcentage d'échec des polychimiothérapies, ceci est essentiellement dû au grand nombre de crises partielles complexes.

La situation diffère quelque peu dans les crises partielles à symptomatologie simple (tonique, clonique, adverbale, vocalisation et sensitive). En effet, si dans l'ensemble de ces crises, l'efficacité thérapeutique est supérieure sous polychimiothérapie, on observe également un plus fort pourcentage d'échec :

- sous monothérapie :
 - . 25 % d'échec
 - . 38 % d'efficacité
 - . 37 % inappréciable
- sous polychimiothérapie :
 - . 31 % d'échec
 - . 42 % d'efficacité
 - . 27 % sont encore inappréciables.

		INACTIF		NOCIF		EFFICACE		INAPPRECIABLE		TOTAL	
EPILEPSIES	MODALITES	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Cr. génér. ton. clon. Aton., Ton. gl.	Monochim.	19	19,6	0	0,0	51	52,6	27	27,8	97	100
	Polychim.	44	29,9	0	0,0	72	49,0	31	21,1	147	100
Absences simples	Monochim.	2	33,3	0	0,0	4	66,7	0	0,0	6	100
	Polychim.	3	16,7	0	0,0	13	72,2	2	11,1	18	100
"Petit mal" complexe	Monochim.	4	50,0	0	0,0	3	37,5	1	12,5	8	100
	Polychim.	8	28,6	1	3,6	14	50,0	5	17,8	28	100
CPE ton. et/ou clon.	Monochim.	5	29,4	0	0,0	6	35,3	6	35,3	17	100
	Polychim.	13	34,2	0	0,0	14	36,8	11	28,9	38	100
CPE adv. et/ou Voc.	Monochim.	6	30,0	0	0,0	7	35,0	7	35,0	20	100
	Polychim.	19	31,1	0	0,0	27	44,2	15	24,6	61	100
CPE sensitives	Monochim.	2	28,5	0	0,0	2	28,5	3	42,8	7	100
	Polychim.	11	35,5	0	0,0	11	35,5	9	29,0	31	100
CPE senso- rielles	Monochim.	0	0,0	0	0,0	5	62,5	3	37,5	8	100
	Polychim.	3	17,6	0	0,0	11	64,7	3	17,6	17	100
Crises partielles complexes	Monochim.	12	44,0	0	0,0	9	33,3	6	22,2	27	100
	Polychim.	30	29,7	0	0,0	40	39,6	31	30,7	101	100
TOTAL		181	28,7	1	0,16	289	45,8	160	25,3	631	100

TABLERAU 63

QUALITE DU TRAITEMENT PAR MODALITE THERAPEUTIQUE ET TYPE
DE CRISE

Dans les crises partielles complexes, ce pourcentage d'échec passe à 44 % sous monochimiothérapie, 29 % sous polychimiothérapie. On retrouve donc ici, une situation analogue à celle du "petit mal" complexe.

4-1-3) Conclusion

On observe ainsi, un pourcentage d'échec moindre sous monothérapie chez les malades présentant des crises généralisées et partielles dont la symptomatologie reste simple (motrice sans automatisme, sensitive et sensorielle); et une meilleure réponse sous polychimiothérapie des crises généralisées et partielles à symptomatologie complexe:

- "petit mal" complexe
- crise partielle complexe

Par ailleurs, un certain nombre de remarques s'imposent :

- Il existe, essentiellement dans les traitements monothérapeutiques, une forte proportion de traitements inappréciables ; la monochimiothérapie est en effet souvent un traitement de première intention mis en route depuis peu de temps ; il est donc difficile de préjuger de son efficacité. Les malades viennent afin de permettre, en fonction des taux mesurés, un ajustement de la posologie du médicament consommé.

- Le pourcentage d'échec de la monothérapie peut être quelque peu "tronqué", dans la mesure où les médecins ont prescrit une association médicamenteuse sans passer par une étape de dosage en cas d'échec d'une monothérapie initiale.

- Enfin, grand nombre de malades ont été traités d'emblée sous polychimiothérapie, la monothérapie n'étant qu'une tendance thérapeutique de pratique récente (cf. ci-dessous).

4-2) Durée des traitements et efficacité

La durée des traitements, ainsi que leur efficacité ont été précisées simultanément chez 585 malades, soit 95 % de la population d'épileptiques étudiés.

La durée moyenne des traitements est de $5,35 \pm 5,12$ années (Tableau 65).

En effet :

- 40 % des malades sont traités depuis moins d'un an. Ce taux explique également de fort pourcentage de malades dont la qualité du traitement reste inappréciable.
- 40 % sont traités depuis 1 à 5 ans
- 20 % depuis plus de 5 ans

Par ailleurs, (tableau 64), la durée du traitement est inférieure en monothérapie qu'en polychimiothérapie. En effet, une meilleure connaissance de la pharmacologie des antiépileptiques et de leur toxicité, surtout lorsqu'ils sont prescrits en association, a tendance actuellement à dissuader les médecins de prescrire d'emblée des polychimiothérapies.

Une autre raison à l'augmentation de l'emploi des associations médicamenteuses avec la durée du traitement est le passage à une polychimiothérapie après échec d'une monothérapie initiale (et sans avoir pratiqué de dosage).

La durée des traitements dont la qualité est efficace, est supérieure que celle des traitements inactifs. Ceci traduit les difficultés relatives aux traitements de l'épilepsie en général dont l'équilibrage est rendu par ailleurs plus aléatoire dans les associations médicamenteuses du fait de l'existence de nombreuses interactions pharmacocinétiques encore mal connues.

B - Critères d'appréciation de la qualité du traitement

L'appréciation de la qualité du traitement par le médecin se fait sur des critères cliniques essentiellement :

- évolution de la fréquence et de la durée des crises, toxicité d'une part,
- évolution de l'état du malade et effets secondaires néfastes d'autre part.

Sur des critères électroencéphalographiques secondairement.

1/ Effets du traitement sur la fréquence et la
durée des crises

1-1) Fréquence critique

1-1-1) Généralités

Une indication quant à la modification de la fréquence des crises a été mentionnée chez 454 malades, soit 74 % de la population totale d'épileptiques (615) et 89 % des malades dont la notion de fréquence critique a été précisée (cf. notion de fréquence).

Au total, et pour les malades concernés (Tableau 66):

- Les crises ont diminué de fréquence ou ont disparu dans 53 % des cas,
- A augmenté dans 18 % des cas.
- La fréquence critique est restée inchangée dans 28 % des cas
- ste inappréciable chez un malade seulement.

Globalement on a une meilleure sensibilité au traitement dans le sexe masculin. Cependant, les malades chez qui les crises ont disparu avec le traitement sont plus nombreux dans le sexe féminin (Tableau 66).

Enfin, il n'y a pas de variation nette de la sensibilité au traitement en fonction de l'âge (tableau 67).

1-1-2/ Fréquence critique et nature des crises sous traitement

On note un taux d'amélioration supérieur dans les crises généralisées à celui des crises partielles, en effet : (Tableau 68)

L'amélioration de la fréquence critique ou la disparition des crises sous traitement concernent :

- Environ 56 % des crises généralisées
- Environ 45 % des crises partielles seulement.

Parmi les crises généralisées
.....

- Près de 60 % des crises tonico-cloniques voient leur fréquence améliorée, ou disparaissent sous traitement.

FREQUENCE CRITIQUE	SEXE MASCULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
AMELIOREE	76	27,8	42	23,2	118	26,0
AUGMENTEE	44	16,1	38	21,0	82	18,0
INCHANGEE	81	29,7	49	27,1	130	28,6
DISPARITION	72	26,4	51	28,2	123	27,1
INAPPRECIABLE	0	0,0	1	0,5	1	0,2
TOTAL	273	100,0	181	100,0	454	100,0

Tableau 66 : Evolution de la fréquence critique sous traitement.

FRE. CRITIQUE	inf. 10 A		10 à 20 A		20 à 30 A		30 à 40 A		40 à 50 A		50 à 60 A		sup. 60 A		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
AMELIOREE	2	14,3	20	1,7	31	26,2	29	30,2	15	21,7	14	34,1	5	29,4	118	25,0
AUGMENTEE	5	21,4	11	13,0	25	14,6	22	22,9	13	15,9	4	9,7	3	17,6	82	18,0
INCHANGEE	7	2,6	51	2,3	36	23,0	41	30,2	18	26,1	15	36,6	5	29,4	130	28,6
DISPARITION	5	35,7	30	3,6	3	5,1	16	16,7	23	33,3	8	19,5	4	23,5	124	27,1
INAPPRECIABLE	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
TOTAL	11	100,0	112	1,0	126	10,0	96	100,0	5	100,0	41	100,0	17	100,0	455	100,0

Tableau 67 : Evolution de la fréquence critique sous traitement et âge des malades au moment de la première consultation

FREQUENCE CRITIQUE	AMELIOREE		AUGMENTEE		INCHANGEES		DISPARITION		INAPPRECIABLE		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Cr. génér. Ton.clon.	40	22,1	28	15,5	45	24,8	67	37,0	1	0,5	181	100
Cr. atoniques	2	22,2	3	33,3	3	33,3	1	11,1	0	0,0	9	100
Cr. ton. globales	1	-	1	-	1	-	1	-	0	-	4	-
Myoclonies	8	25,8	4	12,9	9	29,0	10	32,2	0	0,0	31	100
Absences simples	9	39,1	1	4,3	7	30,4	6	26,1	0	0,0	23	100
"Petit mal" complexes	13	35,1	7	18,9	14	37,8	3	8,1	0	0,0	37	100
Spasme en flexion	0	-	1	-	0	-	0	-	0	-	1	-
CPE ton/clonique	10	23,2	7	16,3	13	30,2	13	30,2	0	0,0	43	100
CPE adv/vocal	19	27,1	13	18,6	22	31,4	16	22,8	0	0,0	70	100
CPE sensibles	10	27,8	7	19,4	16	44,4	3	8,3	0	0,0	36	100
CPE sensorielles	4	19,0	5	23,8	2	9,5	10	47,6	0	0,0	21	100
Cr. partiel. complexes	26	23,2	26	23,2	43	38,4	16	14,3	1	0,9	112	100
TOTAL	142	25,0	103	18,1	175	30,8	146	25,7	2	0,3	568	100

TABLEAU 68

EVOLUTION DE LA FREQUENCE CRITIQUE SOUS TRAITEMENT ET NATURE DES CRISES

- 65 % des absences "simples"
- Mais 42 % seulement dans le "petit mal" complexe, qui se comporte comme les crises partielles, en effet :

Parmi les crises partielles
.....

- On note une amélioration dans plus de 50 % des crises partielles à symptomatologie motrice et sensorielles
- Dans moins de 40 % des cas de crises élémentaires sensitives et partielles complexes.

Globalement, on obtient ainsi
.....

- Environ 40 % d'échec dans les crises généralisées et/ou myoclonies,
- Environ 50 % d'échec dans les crises partielles élémentaires,
- Plus de 60 % d'échec dans les crises partielles complexes et généralisées à type de "petit mal" à symptomatologie complexe.

1-2) Influence du traitement sur la durée des crises

Des précisions, quant à la modification de la durée des crises, ont été fournies chez 239 malades, soit 52 % des malades dont on possède des renseignements sur l'évolution de la fréquence critique sous traitement.

Dans plus de 80 % des cas (Tableau 69), la durée des crises n'est pas influencée par le traitement administré.

Elle est diminuée dans 14 % des cas environ.

La durée des crises est un peu plus sensible au traitement dans le sexe masculin, puisque :

- 15 % des malades voient la durée de leurs crises diminuer.
- 11 % dans le sexe féminin

Parmi les crises considérées (tableau 70) :

- 16 % environ des crises généralisées ont une durée diminuée par le traitement.
- 10 % seulement dans les crises partielles
- Les crises de type "petit mal" complexe sont les plus sensibles.
- Les crises partielles complexes les moins sensibles.

	MASCULIN		FEMININ		TOTAL	
DUREE CRITIQUE	N°	%	N°	%	N°	%
DIMINUEE	23	15,4	10	11,1	33	13,8
AUGMENTEE	8	5,4	4	4,4	12	5,0
INCHANGEES	118	79,2	76	84,4	194	81,2
TOTAL	149	100	90	100	239	100

TABEAU 69

EVOLUTION DE LA DUREE DES CRISES
SOUS TRAITEMENT

	DIMINUEE		AUGMENTEE		INCHANGEES		TOTAL	
DUREE CRITIQUE	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Cr. gén. ton/clon	9	12,3	3	4,1	61	83,5	73	100
Myoclonies	0	0,0	1	8,3	11	91,7	12	100
Cr. atoniques	1	16,7	0	0,0	5	83,3	6	100
Cr. toniques glob.	0	-	1	-	0	-	1	-
Spasme en flexion	0	-	1	-	0	-	1	-
Absences simples	3	27,3	0	0,0	8	72,7	11	100
"Petit mal" comp.	8	32,0	0	0,0	17	68,0	25	100
CPE ton./clon.	3	12,5	2	8,3	19	79,2	24	100
CPE adv./vocal.	6	15,4	1	2,5	32	82,0	39	100
CPE sensitives	3	13,6	2	9,0	17	77,3	22	100
CPE sensorielles	0	0,0	0	0,0	9	100	9	100
Cr. part. complexes	6	7,9	5	6,6	65	85,5	76	100
TOTAL	39	13,0	16	5,3	244	81,6	299	100

TABEAU 70

EVOLUTION DE LA DUREE DES CRISES SOUS TRAITEMENT ET
NATURE DES CRISES

	MASCULIN		FEMININ		TOTAL	
MODIFICATIONS DE L'E.E.G.	N°	%	N°	%	N°	%
EEG restent normal	40	22,6	28	22,9	68	22,7
EEG amélioré	21	11,8	20	16,4	41	13,7
EEG aggravé	12	6,8	6	4,9	18	6,0
EEG inchangé	104	58,7	68	55,7	172	57,5
TOTAL	177	100	122	100	299	100

TABLEAU 71

MODIFICATION DE L'E.E.G. SOUS TRAITEMENT

Globalement, si le traitement peut agir en empêchant le déclenchement des crises, il ne semble pas y avoir de véritable influence sur le déroulement de la crise lorsque celle-ci se produit. Le traitement exerce donc un effet "tout ou rien".

2/ Modifications de l'E.E.G. sous traitement

Le nombre de malades chez qui ont été pratiqués des enregistrements électroencéphalographiques au cours de cette étude, s'élève à 299 (66 % des malades traités dans ce chapitre).

* Dans 80 % des cas, l'E.E.G. pratiqué est resté normal (23 %) ou pathologique mais inchangé (57 % des cas).

La proportion des tracés normaux est sensiblement identique dans les 2 sexes (tableau 71)

La proportion des tracés améliorés est supérieure dans le sexe féminin ce qui correspond avec une plus fréquente disparition des crises chez ces malades (cf. ci-dessus).

* Parmi les types de crises considérées (Tableau 72)

Les tracés normaux ou améliorés prédominent dans les crises généralisées.

Les tracés pathologiques inchangés ou aggravés prédominent dans les crises partielles.

Ces résultats comparés avec les précédents, montrent donc, que si l'E.E.G. est un moyen de dépistage et de diagnostic de l'épilepsie, les conditions actuelles de son enregistrement (briéveté) et en période intercritique, ne permettent pas de l'utiliser comme un moyen de surveillance clinique. Il est probable que son exploitation en "Monitoring" sur de longues périodes, apportera des informations complémentaires à l'interprétation des taux plasmatiques des médicaments.

3/ Modifications de la séméiologie critique

La séméiologie des crises survenant sous traitement s'est modifiée chez 35 malades, soit environ 7 % des malades considérés.

MODIFICATIONS DE L'F.E.G.	RESTANT NORMAL		AMELIORE		AGGRAVE		INCHANGE		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Gr. p'néral. ton/clon.	34	31,2	20	18,3	5	4,6	50	45,9	109	100
Monclonies	5	29,4	3	17,6	1	5,9	8	47,0	17	100
Gr. atoniques	0	0,0	0	0,0	2	33,3	4	66,6	6	100
Gr. toniques globales	1	-	0	-	0	-	2	-	3	-
Grosse en flexion	0	-	0	-	0	-	1	-	1	-
Absence simples	2	23,1	3	23,1	0	0,0	7	53,8	12	100
Petit maj complexes	5	20,0	4	16,0	2	8,0	14	56,0	25	100
CPE ton. et/ou dentures	6	22,2	5	18,5	1	3,7	15	55,5	27	100
CPE adv. et/ou vocal.	8	15,1	5	9,4	7	13,2	32	62,2	53	100
CPE compétitor	2	13,6	3	13,6	0	0,0	16	72,7	22	100
CPE sensoriales	3	21,4	1	7,1	0	0,0	10	71,4	14	100
Gr. parties complexes	20	25,0	6	7,5	5	6,2	49	61,2	80	100
TOTAL	80	24,8	50	13,5	23	6,2	209	56,5	270	100

TABLEAU 72

MODIFICATIONS DE L'F.E.G. SOUS TRAITEMENT ET NATURE DES CRISTES

Il n'y a pas de différence sensible entre les sexes, en effet :

- 14 sont de sexe féminin (5,7 %)
- 21 de sexe masculin (5,8%)

Parmi les types de crises considérées, la séméiologie critique s'est modifiée plutôt parmi les crises partielles :

- crises partielles élémentaires : 17 malades
- crises partielles complexes : 14 malades
- crises généralisées : 13 malades

Soit 9 % des crises partielles.

Soit 3,6 % des crises généralisées.

Le traitement agit donc peu sur les modalités de déroulement des crises lorsqu'elles se produisent. Ceci va dans le sens de l'effet "tout ou rien" des médicaments, évoqué dans le paragraphe précédent concernant l'évolution de la durée critique sous traitement.

4/ Evolution de l'état des malades sous traitement

4-1) Généralités

Cette partie de l'étude rend compte de l'opinion du malade sur les effets du traitement qui lui a été prescrit (cf. tableau 73).

513 malades ont donné leur opinion sur l'évolution de leur état sous traitement, soit environ 83 % de la population d'épileptiques totale :

- 510 ont donné leur avis,
- 3 ne savent pas (N S P) soit 0,6 %.

Plus de la moitié des malades se sentent améliorés par le traitement (51 %) ; Ce taux est en bonne corrélation avec les résultats précédents (cf. ci-dessus) : il s'agit en effet de malades chez qui les crises ont disparu ou se sont espacées sous l'effet du traitement.

15 % environ se sentent enfin aggravés par le traitement alors que celui-ci n'est considéré comme étant nocif que dans 0,2 % des cas. Il existe là une discordance due au fait que :

Dans de nombreux cas, ce sont les modalités thérapeutiques elles-mêmes qui sont mal supportées : la prise régulière de traitement surtout sur une longue période, est en effet une contrainte de plus en plus mal acceptée par les malades. Ceci est d'autant plus mal vécu lorsque le traitement est inefficace ou lorsqu'il apparaît des effets secondaires.

Il n'existe pas de variation bien nette de cette appréciation entre les sexes (tableau 73).

Quant à l'influence de l'âge, On note qu'elle n'est pas non plus très évidente, mais on peut cependant noter:

- Un taux important de malades aggravés chez les enfants de moins de 10 ans ; mais l'effectif correspondant est trop faible pour permettre une conclusion définitive.
- L'importance des malades se sentant aggravés à un âge variant entre 30 et 40 ans ; mais il s'agit là des malades qui sont également considérés par le médecin comme étant les moins équilibrés par le - traitement (cf ci dessus, tableau 67).

4-2) Influence de la nature des crises

Une indication sur l'évolution de l'état des malades sous traitement a été donné dans 90 % des crises présentées par cette population d'épileptiques.

Parmi les crises généralisées (Tableau 74)
.....

- 56 % des malades faisant des crises généralisées tonico-cloniques se sentent améliorés par le traitement, alors que les crises se sont espacées ou ont disparu dans 59 % des cas.

L'appréciation du médecin est donc ici plus optimiste que celle du malade quant à la qualité du traitement mais surtout ne peut toujours tenir compte des effets secondaires ni de l'effet de contrainte que le traitement impose au malade et que celui-ci fait intervenir dans son opinion.

- Parmi les absences simples, 70 % des malades se sentent améliorés alors que les crises ont disparu ou se sont espacées dans

ETAT DU MALADE	MASCULIN		FEMININ		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
AMELIORE	162	51,76	102	51,0	264	51,4
AGGRAVE	45	14,4	32	16,0	77	15,0
INCHANGE	103	32,9	66	33,0	169	32,9
NE SAVENT PAS	3	0,96	0	0,0	3	0,6
TOTAL	313	100	200	100	513	100

TABLEAU 73

ETAT DES MALADES SOUS TRAITEMENT

NOMBRE DES CRISTES	AMPLIATIONS		AGGRAVATIONS		TACHANES		N° SAVING PAS		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Crises de hémiparésie, toniques	124	56,1	30	13,6	66	29,8	1	0,1	221	100
Crises de hémiparésie	17	18,6	7	20,0	11	31,4	0	0,0	25	100
Crises de hémiparésie	1	14,3	0	0,0	6	85,7	0	0,0	7	100
Crises de hémiparésie	2	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100
Crises de hémiparésie	17	70,8	1	4,2	6	25,0	0	0,0	24	100
Crises de hémiparésie	18	77,1	7	18,4	12	34,6	1	2,6	38	100
Crises de hémiparésie	40	51,3	14	17,9	24	30,8	0	0,0	78	100
Crises de hémiparésie	24	47,0	6	11,7	21	41,2	0	0,0	51	100
Crises de hémiparésie	15	37,5	8	20,0	16	40,0	1	2,5	40	100
Crises de hémiparésie	15	65,2	4	17,4	4	17,4	0	0,0	23	100
Crises de hémiparésie	50	11,3	23	18,2	50	39,7	1	0,8	126	100
TOTAL	325	50,5	100	15,5	216	33,5	3	0,5	644	100

TABLÉAU 74

INFLUENCE DE LA NATURE DE L'EPILEPSIE SUR L'EVOLUTION DE L'ETAT DU MALADE SOUS TRAITEMENT

65 % des cas seulement. Cette situation est analogue chez les malades présentant des crises de type "petit mal" complexes.

Ces types de crises sont en effet mieux "acceptées" par les malades qui présentent parfois un certain degré d'accoutumance vis à vis de ces manifestations critiques.

Parmi les crises partielles (Tableau 74)

On observe le même phénomène cité précédemment dans les crises partielles complexes où le nombre de malades se sentant améliorés est supérieur à celui des malades dont la fréquence critique a diminué ou dont les crises ont disparu sous traitement.

Par ailleurs, l'appréciation de la fréquence critique chez ces malades est relativement délicate voire parfois impossible du fait de la nature de ces crises, et le faible nombre de généralisations secondaires observées.

Parmi les crises partielles simples, l'amélioration de l'état du malades est supérieure à l'efficacité jugée par le médecin. Cette situation peut également s'expliquer par les difficultés d'appréciation de la fréquence critique (amnésie post-critique, absence de témoins) et éventuellement par un effet d'accoutumance relative aux crises. Les critères du malade ne sont forcément les mêmes que ceux du médecin qui n'a, à sa disposition, que peu d'éléments du fait du caractère ambulatoire de la consultation et dont le principal critère de jugement est la notion de fréquence critique.

5/ Effets secondaires et toxicité.

5-1) Effets secondaires

Au cours de cette étude, 156 malades ont rapporté l'apparition d'effets secondaires néfastes dus à l'administration des drogues antiépileptiques. Ce nombre correspond à environ 30 % des malades considérés dans ce chapitre (N = 520)

Le principal effet secondaire ressenti par les malades est la somnolence (65 % des cas).

Secondairement, les malades peuvent présenter des troubles du caractère ou se plaindre de retentissement néfaste du traitement sur

leurs activités professionnelles et/ou scolaires.

Du fait de l'importance du caractère subjectif de ces troubles, il est difficile, pour le médecin de les prendre en compte et de conclure de la qualité du traitement en fonction de ces éléments. De nombreux facteurs socio-économiques peuvent en effet influencer l'opinion de ces malades et restent non quantifiables pour le médecin.

5-2) Toxicité

Contrairement aux effets secondaires, les signes de toxicité clinique peuvent être appréciés objectivement par le médecin au cours de la consultation et peuvent être à l'origine d'une demande de dosages en vue d'une éventuelle modification de posologie (cf. 2ème partie).

La principale manifestation clinique de toxicité est l'apparition de signes cérébelleux qui constituent environ 41 % des cas de toxicité, principalement l'apparition d'un nystagmus.

Les troubles traduisant la manifestation clinique d'une hypersensibilité retardée constituent 35 % des cas de toxicité clinique. Ces troubles sont essentiellement l'apparition d'un syndrome épaule-main ou d'une gingivite hypertrophique. La fréquence de cette dernière est souvent sous-estimée du fait de sa localisation et de la difficulté de déterminer le moment de son apparition. Inversement, l'apparition d'une gingivite hypertrophique est parfois à l'origine de la consultation du fait de son caractère inesthétique.

D'autres troubles, hématologiques, cutanés ou rhumatologiques sont apparus dans environ 13 % des cas.

Il a été noté enfin un cas de tératogénèse.

Ces signes de toxicité sont apparus :

- Dans 78 % des cas, chez des malades traités en polychimiothérapie.
- Dans 22 % des cas, les malades sont sous monothérapie.

Soit :

- 12 % des malades sous polythérapie
- 8,7 % des malades sous monothérapie

Les malades traités par une polychimiothérapie présentent donc davantage de signes toxiques qu'en monothérapie. Ceci peut s'expliquer :

- D'une part, par l'importance du nombre des malades sous polychimiothérapie.
 - D'autre part, par les difficultés de maîtriser l'emploi des drogues en association du fait des nombreuses interactions médicamenteuses ; il est probable que la pratique de dosage des taux plasmatiques de médicaments prescrits facilitera l'équilibrage des associations thérapeutiques employés.
-

V - CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE.

C O N C L U S I O N

D E L A P R E M I E R E P A R T I E

I/ MATERIEL D'ETUDE

Le matériel d'étude rassemblé dans ce travail n'est pas un échantillon représentatif d'une population d'épileptiques telle qu'on pourrait la considérer au niveau de la région lyonnaise.

Il s'agit en effet de malades sélectionnés dans le cadre d'une enquête prospective et sont différents de ceux rencontrés dans les établissements de soins, dans les consultations spécialisées ou chez les médecins généralistes ; ces malades sont connus et traités pour la plupart depuis déjà longtemps.

Cette nuance apparaît lorsque l'on considère :

- la nature des crises présentées par ces malades
- l'étiologie des épilepsies
- la notion de fréquence critique

A - La nature des crises

Si l'âge, le sexe et le poids sont des paramètres faciles à préciser, il n'en est pas de même pour l'histoire de la maladie et la nature des manifestations critiques présentées par les malades. Cette notion reste imprécise parfois du fait :

- de l'amnésie post-critique
- de l'absence fréquente de témoins
- de circonstances particulières de survenue (crises morphéiques)
- du contexte social et socio-pathologique (éthylisme, déchéance socio-économique).

Ainsi, de nombreuses manifestations critiques sont méconnues du fait de leur complexité et de leur grande variété séméiologique ; par ailleurs, il n'est pas toujours possible de préciser les éventuels signes de localisation précédant le déclenchement d'une crise généralisée.

Dans le matériel d'étude considéré, la séméiologie critique des manifestations épileptiques est dans l'ensemble bien connue et a été mentionnée avec précision dans 90 % des cas environ ; ceci est la conséquence du mode de recrutement des malades qui sont pour la plupart bien connus par leur médecin.

La majorité des malades (72 %) n'ont présenté qu'une forme clinique d'épilepsie :

- avec une prédominance des crises tonicocloniques dans les crises généralisées (67 %)
- une prédominance des crises à symptomatologie complexe dans les crises partielles (40 %)
- une prédominance des crises partielles dans le sexe masculin
- des crises généralisées dans le sexe féminin.

Les crises généralisées sont ici un peu plus nombreuses que les crises partielles, ceci contrairement aux données de la littérature sur l'ensemble des épileptiques (59). Mais cette différence est due :

Au jeune âge des malades, les crises partielles sont en général d'apparition plus tardives, et ces crises prédominent chez les malades âgés de plus de 30 ans. Leur moindre fréquence dans le sexe féminin est due au plus jeune âge de cette population par rapport à la population masculine.

B - L'étiologie des Epilepsies

Les étiologies inconnues sont moins fréquentes dans le matériel d'étude considéré (56 %) qu'elles ne le sont généralement décrites par l'ensemble des auteurs (70 à 80 %) (39 - 69 - 79-33-173). En effet, le cadre hospitalo-universitaire et urbain du recrutement et de la sélection des malades expliquent :

- Qu'un grand nombre de malades présentent des crises symptomatiques d'une affection organique.

- L'importance des étiologies traumatiques et neurochirurgicales (32 %) parmi les quelles prédominent les causes tumorales (38 %) et les malformations vasculaires (21 %) ; la fréquence des tumeurs est ici supérieure à celle couramment admise dans la littérature (8 % au lieu de 5 % (1)) : il s'agit en effet de malades arrivant au terme d'explorations complexes pratiquées uniquement dans les Centres Hospitalo-Universitaires ou en milieu urbain et permettant également un dépistage plus précoce (60- 119 - 161).

C - La fréquence des crises

Dans l'ensemble des malades concernés, la fréquence critique est bien connue(88 %).

Par ailleurs, le matériel d'étude considéré dans ce travail rassemble des malades déjà traités et depuis longtemps ; ceci constitue une nuance fondamentale entre le caractère prospectif de cette enquête et une étude rétrospective globale de l'épilepsie : on ne peut, en effet, conclure sur la relation fréquence critique/nature des crises dans ces conditions ni préjuger de l'évolutivité de la fréquence critique en fonction de la nature des crises.

Ceci explique également :

- Que la plupart des malades font peu de crises :

- . 30 % n'ont fait qu'une seule crise au moment du dosage, où font moins d'une crise par an.
- . 51 % font moins de quatre crises par an.

- Que les malades faisant peu de crises sont ceux qui présentent une épilepsie facilement traitée par les médicaments, telles que :

- . Les crises généralisées tonico-cloniques
- . Les crises partielles élémentaires à symptomatologie tonique et/ou clonique sans participation adversive, à type de vocalisation, ni sensitives.
- . Les crises partielles sensorielles.

- Que les malades chez qui la proportion de crises uniques ou rares est faible, sont ceux dont l'épilepsie est plus ou moins réfractaire au traitement, telles que :

- . Les crises généralisées de type "petit mal" complexe.
- . Les crises partielles élémentaires sensibles
- . Les crises partielles à symptomatologie complexe.

- Qu'un nombre non négligeable de malade (18 %) ont présenté une aggravation de la fréquence critique. Ces malades sont en effet adressés pour un dosage qui pourra permettre de vérifier, par la mesure du taux plasmatique, la bonne prise du traitement.

- Que le nombre de malades chez qui les crises ont disparu (27 %) sous traitement soit relativement plus important que ce qui est en général rapporté par la littérature.

- Qu'il soit apparu enfin des modifications dans la séméiologie critique (7 %).

II/ TRAITEMENT DES MALADES ENVOYES POUR UN DOSAGE

L'assiduité du traitement est dans l'ensemble très satisfaisante puisqu'une mauvaise observance au traitement n'est notée que dans 5 % des cas environ parmi les malades envoyés pour un dosage. Cette valeur est très inférieure à celle couramment admises par l'ensemble des auteurs (de l'ordre de 25 %) ; ceci s'explique par le fait qu'il s'agit

- de malades déjà relativement bien suivis par leur médecin prescripteur, ce qui est loin d'être le cas de tous les épileptiques.

- de malades plus ou moins motivés par la gravité de leur maladie ; on observe, en effet, une moins bonne assiduité dans les épilepsies sensibles aux médicaments : les malades, allant mieux, ont davantage tendance à négliger leur traitement ; c'est le cas :

- . Dans les crises généralisées tonico-cloniques
- . Dans les crises partielles élémentaires toniques et/ou cloniques.

En revanche, on observe une meilleure assiduité dans les types de crises de moins bon pronostic telles que les crises d'absence "petit mal" complexes dont la fréquence est élevée par-ce-que moins sensibles aux médicaments et qui concernent souvent des malades d'âge jeune pris en charge par leurs parents. Ces malades acceptent en effet plus facilement les dosages et les consultations répétées et sont d'ores et déjà fidèles au traitement prescrits lors des consultations antérieures.

Cependant, et paradoxalement, les épileptiques présentant des crises partielles complexes, souvent résistantes au traitement, sont relativement moins assidus. Il s'agit de malades au psychisme particulier s'adaptant mal au traitement et suivis avec difficulté par leur médecin.

B - Modalités thérapeutiques

Les malades considérés dans cette étude sont traités depuis longtemps, entre 3 et 5 ans en moyenne.

Cependant, la durée du traitement au premier dosage est inférieure en monothérapie qu'en polychimiothérapie ; ceci indique une tendance récente à commencer le traitement par une monothérapie et à convoquer le malade peu de temps après, sans attendre une nouvelle crise, pour un premier dosage, afin d'adapter les posologies médicamenteuses, compte tenu de la variation de la sensibilité individuelle. Ce mode de surveillance est en effet, plus facile en monothérapie et les taux mesurés sont plus significatifs du fait de l'absence d'interaction médicamenteuse ; ces malades constituent pour cette raison l'essentiel des traitements de qualité inappréciable.

Environ un malade sur trois est sous monothérapie sans distinction évidente d'âge ou de sexe.

En revanche, on observe une influence de la nature des crises présentées par les malades ; en effet :

- La monothérapie est relativement plus fréquente :

- . chez les femmes présentant une seule forme clinique de crise.

- . chez les malades présentant des crises généralisées en dehors des "petit mal" à symptomatologie complexe. Ceci s'explique par une ancienne habitude thérapeutique qui consiste dans ce cas là à commencer un traitement par des barbituriques en monothérapie.

- La fréquence de la polychimiothérapie augmente :

- . chez les malades présentant plusieurs formes séméiologiques de crises (dont les épilepsies secondairement généralisées).
- . dans les absences "petit mal" complexes.
- . dans les crises partielles surtout à symptomatologie complexe.

Ceci s'explique par la plus grande résistance au traitement des crises généralisées de type absence "petit mal" à symptomatologie complexe et de l'ensemble des crises partielles, en particulier des crises sensitives et partielles complexes.

Les médecins prescripteurs sont en effet amenés à prescrire des associations médicamenteuses dans ces types de crises, sans toujours passer par une étape de dosages de ou des drogues initialement prescrites.

C - Molécules utilisées

Les médicaments utilisés pour traiter les malades constituant le matériel d'étude sont en ordre de fréquence d'emploi décroissante :

- le phénobarbital (43,4 %)
- la diphénylhydantoïne (18 %)
- la Carbamazépine (17 %)
- le Valproate de sodium (10 %)

Les antiépileptiques mineurs, non dosés (endehors du DEPAMIDE : dosage de l'acide valproïque ; et de la PRIMIDONE : dosage du phénobarbital) sont utilisés dans 10 % des cas seulement.

Les barbituriques sont donc principalement représentés ici et restent les médicaments anticonvulsivants les plus anciens et les plus utilisés.

Un autre médicament d'emploi également ancien, la diphénylhydantoïne a tendance à être remplacée par la carbamazépine.

Le valproate est le moins utilisé parmi les antiépileptiques majeurs.

1/ Le phénobarbital

Le phénobarbital (PB) est le médicament prescrit en première intention :

- . quelque soit le type de crise traitée
- . quelque soit la modalité thérapeutique adoptée.

Il est globalement plus utilisé en polychimiothérapie qu'en monothérapie, dans les crises partielles que dans les crises généralisées.

Cependant :

- . en monothérapie, il est moins utilisé pour traiter les crises partielles (54 %) que pour les crises généralisées (70 %). Pour ces dernières, le phénobarbital est, en effet, classiquement le premier médicament à être utilisé en monothérapie.

2/ La diphénylhydantoïne

Elle est le deuxième médicament utilisé dans sa fréquence d'emploi après le phénobarbital.

Son association avec les barbituriques constitue, par ailleurs, la principale association médicamenteuse (entre 42 et 45 % des cas).

Elle est essentiellement utilisée dans les crises partielles notamment les crises sensitives, partielles complexes et partielles adversives et/ou vocalisation où elle entre souvent en association avec le phénobarbital.

Moins utilisée en monothérapie, elle a tendance à être remplacée par la carbamazépine (drogue moins toxique) notamment :

- Chez les malades d'âge jeune, inférieur à 10 ans souffrant de crises partielles ou généralisées de type "petit mal" complexe.

- Chez les malades âgés de plus de 60 ans

- Chez les femmes en période d'activité génitale.

En dehors de ces circonstances particulières, l'usage de la diphénylhydantoïne augmente en fréquence avec l'âge, ceci est lié :

- A l'apparition plus tardive des crises partielles,

- Au fait qu'elle reste classiquement la première drogue utilisée en deuxième intention après le phénobarbital en cas de résistance des crises au traitement par les barbituriques.

3/ La carbamazépine

La fréquence d'emploi est proche de celle de la diphénylhydantoïne et concerne surtout les crises partielles.

La carbamazépine est le deuxième médicament prescrit en monothérapie après le phénobarbital. Ceci est dû à une habitude thérapeutique classique, consistant, dans les crises partielles, à commencer le traitement par du TEGRETOL en monothérapie, ainsi que dans les crises généralisées de type "petit mal" à symptomatologie complexe dont elle est le principal traitement (en monothérapie ou en association avec le phénobarbital).

4/ Le valproate de sodium

Il est l'antiépileptique majeur le moins utilisé quelque soit la modalité thérapeutique adoptée par les médecins prescripteurs.

Il est davantage utilisé chez les malades jeunes (agés de moins de 20 ans) ;

- En monothérapie (72 % ont moins de 20 ans ; 32 % des monothérapies sont au valproate avant 20 ans),

- Dans les crises généralisées,

- Dans les crises secondairement généralisées,

Et remplace souvent le phénobarbital dans ces conditions (moins d'effets secondaires, notamment de somnolence).

En polychimiothérapie, il est principalement associé au phénobarbital surtout dans les crises secondairement généralisées (malades présentant plusieurs formes séméiologiques de crises).

III/ LA QUALITE DU TRAITEMENT

A - Critères cliniques

Lors du premier dosage :

- 27 % des malades sont considérés comme ne répondant pas de façon satisfaisante au traitement ; la fréquence critique chez ces malades ne s'est que peu modifiée sous traitement, ce qui n'exclut cependant pas un certain degré d'amélioration par rapport à l'état antérieur au traitement ; il n'existe pas, en effet, de véritable insensibilité des malades aux drogues administrées.

- Le traitement est considéré comme nocif dans 0,2 % des cas seulement;

Il s'agit de malades présentant des signes d'intoxication par les drogues, nécessitant l'arrêt du traitement après détermination du taux plasmatique à la recherche d'un surdosage.

- Le traitement a été considéré comme efficace dans 48 % des cas ce qui est peu ; ces malades, dont la fréquence critique a bien diminuée sous traitement ou dont les crises ont disparu ont en effet été sélectionnées pour ce dosage:

- . soit après l'apparition d'effets secondaires
- . soit pour un dosage "de routine" notamment en monothérapie pour ajustement de la posologie après un délai variable nécessaire à l'établissement d'un équilibre métabolique ("steady state") de la concentration plasmatique du médicament administré.
- . soit, dans certaines conditions (rémission depuis un ou deux ans) pour envisager la réduction des posologies et éventuellement l'arrêt du traitement.

Le principal critère clinique exploité est l'évolution de la fréquence critique sous traitement et secondairement l'évolution de l'état du malade.

En effet, 51 % des malades se sentent améliorés par le traitement alors que celui-ci n'est jugé efficace par les médecins que dans 48 % des cas seulement. Ceci traduit une plus grande méfiance des médecins qui restent plus critiques quant à l'évolution de l'épilepsie et de son pronostic.

En revanche, 14 % des malades se sentent aggravés alors que le traitement n'est jugé nocif que dans 0,2 % des cas ; Il existe là une véritable discordance due au fait qu'un traitement médicamenteux est aujourd'hui de moins en moins bien accepté par les malades :

- Surtout sur un mode chronique
- S'il reste inefficace
- S'il est à l'origine d'effets secondaires ou de signes de toxicité.

Des effets secondaires sont, en effet, apparus dans 30 % des cas et sont la cause d'une plus grande sensibilisation des malades : 10 % des malades chez qui le traitement a été jugé efficace, se sentent ainsi aggravés.

L'E.E.G., à l'heure actuelle et tel qu'on le pratique, ne peut pas apporter beaucoup d'éléments nécessaires à une surveillance clinique d'un traitement antiépileptique : il reste un effet inchangé ou normal dans 80 % des cas environ.

La brièveté de l'enregistrement ne peut donner qu'un aperçu très bref et instantané de l'activité cérébrale.

Seule technique d'enregistrement de l'activité cérébrale actuellement, et exploité essentiellement comme moyen de diagnostic, il est probable que son utilisation prolongée sur 24 heures ou 48 heures apporterait à l'avenir les données complémentaires à une meilleure pratique des dosages.

B - Influence de la nature des crises

Les malades améliorés, ou dont le traitement a été jugé efficace par les médecins, sont plus fréquents dans les crises généralisées que

dans les crises partielles.

On observe cependant et globalement :

Environ 60 % d'amélioration dans les crises généralisées et/ou myoclonies

50 % d'amélioration dans les crises partielles élémentaires

Moins de 40 % d'amélioration dans les crises partielles complexes et les crises généralisées à type "petit mal" à symptomatologie complexe.

Le mécanisme particulier de ces dernières (point de départ frontal interne), différent de celui des absences simples, peut les faire assimiler aux épilepsies partielles.

C - Influence de la durée des traitements

Les malades dont le traitement a été jugé efficace sont dans l'ensemble traités depuis plus longtemps, quelquesoit la modalité thérapeutique, que les malades chez qui le traitement a été considéré comme inactif ; ceci traduit la difficulté du traitement de l'épilepsie, surtout en polychimiothérapie où entrent en jeu de nombreuses interactions médicamenteuses.

Les malades dont la qualité du traitement est encore inappréciable, sont généralement traités depuis moins longtemps, surtout sous monothérapie. Dans cette catégorie de malades, l'indication des dosages est souvent posée dans le but d'ajuster la posologie en fonction du taux plasmatique stabilisé ("steady state") après un certain délai et en fonction de la sensibilité du malade vis à vis de la drogue administrée.

D E U X I E M E P A R T I E

- I - RESULTATS DES DOSAGES EFFECTUES A
LA PREMIERE CONSULTATION.
- II - EVOLUTION DES TRAITEMENTS AU COURS DES
CONSULTATIONS SUIVANTES.
- III - CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE.

I - RESULTATS DES DOSAGES EFFECTUES A LA PREMIERE CONSULTATION.

Les résultats présentés dans cette partie sont ceux de la première prise de sang effectuée au cours de la première consultation dans le service d'ElectroEncéphalographie de l'Hopital Neurologique de Lyon (Pr. COURJON).

Seuls les principes actifs majeurs ont été dosés (Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine et Valproate).

Les dosages concernent les malades qui ont été présentés dans la première partie.

A - Posologie des médicaments

Tableau 75

1/ Généralités

Les posologies sont rapportées en milligrammes de principe actif par kilogramme de poids corporel.

1-1) Posologie du Phénobarbital (PB)

Le nombre de malades prenant du phénobarbital s'élève à 510, soit 83 % de la population totale des épileptiques.

* La dose journalière administrée en moyenne est de :

.....
 $2,60 \pm 1,19 \text{ mg/Kg/j}$

Elle est augmentée dans le sexe féminin ; en effet, la posologie journalière est de :

$2,50 \pm 1,20 \text{ mg/Kg/j}$ dans le sexe masculin (N = 305)

$2,76 \pm 1,21 \text{ mg/Kg/j}$ dans le sexe féminin (N = 205)

Les données bibliographiques (25, 149, 172, 175) indiquent que le Phénobarbital est prescrit en moyenne à $2,1 \text{ mg/Kg/j}$ ($0,9$ à $4,1 \text{ mg/Kg/j}$) ; Les posologies administrées dans la population présente sont donc en moyenne plutôt élevées. Le phénobarbital est, en effet, un médicament d'usage ancien, bien connu par les médecins qui n'hésitent pas en raison d'une corrélation taux-doses satisfaisante avec ce médicament (Cf. ci-dessous), à l'utiliser d'emblée à des doses parfois élevées.

	Posologies		Taux	
	moyennes (mg/kg/j.)	N	plasmatiques (mg/l)	N
Phénobarbital	2,60 +/- 1,19	515	20,1 +/- 8,47	529
Diphénylhydantoïne	2,80 +/- 1,28	220	8,65 +/- 4,74	243
Carbamazépine	9,30 +/- 4,11	205	4,72 +/- 3,85	214
Valproate sodique	20,1 +/- 9,0	122	48,05 +/- 31,6	110

Tableau 75 : Posologies et taux plasmatiques moyens des anticonvulsivants majeurs.

Doses PB (mg/kg/j.)	0 à 5 ans		5 à 10 ans		10 à 15 ans		sup. à 15 ans		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 2,40	1	12,5	2	14,3	17	40,5	223	49,7	243	47,4
sup. à 2,40	7	87,5	12	85,7	25	59,5	225	50,2	269	52,5
Total	8	100,0	14	100,0	42	100,0	448	100,0	512	100,0

Tableau 76 : Influence de l'âge dans les doses de Phénobarbital prescrites.

* Le Phénobarbital est consommé :
.....

- Le soir (95 %)
- Le matin (70 %)
- A midi (17 %)

La prédominance de la prise du soir résulte de la fréquente somnolence consécutive à la consommation de cette drogue. Nous notons néanmoins, une importante prise matinale concernant plutôt des associations visant à diminuer l'effet de somnolence (Phénobarbital + caféine, Phénobarbital + ortédrine).

* La répartition des doses est la suivante :
.....

- Inférieure à 1,0 mg/Kg/j : 25 malades soit 5 % environ
- entre 1,0 et 3,0 mg/Kg/j : 328 malades soit 64 %
- supérieure à 3,0 mg/kg/j : 157 malades soit 30 %

Ainsi 30 % des malades prennent le Phénobarbital à une posologie plutôt élevée supérieure à la moyenne de la dose conseillée (2,1 mg/Kg/j). Très peu, en revanche (5 %) consomment une dose de Phénobarbital inférieure à l'intervalle thérapeutique conseillé.

Il existe par ailleurs, une influence de l'âge, dans le cas particulier du Phénobarbital (cf. tableau 76) qui est administré à plus fortes doses chez les malades âgés de moins de 15 ans, en raison de sa cinétique particulière dans cette tranche d'âge.

1-2) Posologie de la Diphénylhydantoïne (DPH)

Le nombre de malades sous Diphénylhydantoïne s'élève à 219, soit 35 % de la population totale d'épileptiques.

* La dose journalière consommée en moyenne est de :
.....

2,71 $\pm$ 1,35 mg/Kg/j dans le sexe masculin (N = 143)

2,96 $\pm$ 1,14 mg/Kg/j dans le sexe féminin (N = 76) soit un peu plus

élevé que dans le cas précédent.

Et soit une dose moyenne de : 2,80 $\pm$ 1,28 mg/Kg/j (N = 219)

Ces valeurs se situent dans la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique indiqué dans la littérature (25, 149, 172, 175) qui varie de 2,8 à 6,0 mg/Kg/j.

* Dans la journée, la phénytoïne contrairement au Phénobarbital est
.....
plutôt absorbée le matin, en effet :
.....

- prise matinale : 70 %
- prise en fin de journée : 65 %
- prise à midi : 43 %

* La répartition des doses se fait ainsi :
.....

- inférieure à 3,0 mg/kg/j : 49,5 %
- entre 3,0 et 6,0 mg/kg/j : 48,6 %
- supérieure à 6,0 mg/Kg/j : 5 %

Et sans influence significative de l'âge des malades.

La Diphénylhydantoïne est donc, dans l'ensemble, administrée sous de faibles posologies : Près de 50 % des malades consomment des doses inférieures à l'intervalle thérapeutique conseillé et donc théoriquement insuffisantes.

Ceci s'explique par la prudence observée par les prescripteurs en ce qui concerne l'emploi de la phénytoïne du fait de sa toxicité redoutable et surtout de sa cinétique complexe et imprévisible qui en rend son utilisation délicate.

1-3) Posologie de la Carbamazépine

La Carbamazépine est prescrite chez 202 malades, soit environ 32 %.

* En moyenne, la posologie journalière de la Carbamazépine est de :
.....

8,99 $\pm$ 3,67 mg/Kg/j dans le sexe masculin (N = 115)

9,72 $\pm$ 4,70 mg/Kg/j dans le sexe féminin (N = 87)

Soit, pour l'ensemble des malades traités, une dose journalière globale de 9,30 $\pm$ 4,13 mg/Kg/j (N = 202) avec, comme précédemment, une posologie un peu plus élevée dans le sexe féminin.

* Elle est essentiellement consommée en deux ou trois prises journalières :

- le matin : 97 %
- à midi : 60 %
- le soir : 96 %

* La répartition des doses est la suivante :

- moins de 10 mg/Kg/j : 64 %
- supérieure à 12 mg/Kg/j, environ 80 % des malades, sans influence significative de l'âge

Près des 2/3 des malades traités par la Carbamazépine consomment des doses inférieures à l'intervalle thérapeutique conseillé : 10 à 20 mg/Kg/j (25,149,172,175) et donc théoriquement "insuffisantes".

1-4) Posologie du Valproate de sodium

Le Valproate est l'antiépileptique majeur le moins fréquemment utilisé ; Dans la population d'épileptiques considérée, il est prescrit chez 122 malades (20 %).

* La posologie journalière majeure du Valproate prescrit chez ces malades est de :

20,1 $\pm$ 8,2 mg/Kg/j dans le sexe masculin (N = 65)

20,3 $\pm$ 9,9 mg/Kg/j dans le sexe féminin (N = 57)

soit une dose globale de 20,2 $\pm$ 9,0 mg/Kg/j, située à la limite inférieure de l'intervalle de doses conseillées et admises dans la littérature (20 à 40 mg/Kg/j) (25, 149, 172,175).

Comme dans le cas des trois antiépileptiques précédents, nous observons une augmentation de la dose dans le sexe féminin.

* Le Valproate de sodium est consommé essentiellement en deux prises journalières

- . le matin dans 96 % des cas
- . le soir dans 94 % des cas

57 % des malades le consomment également à midi.

* La répartition de la prise journalière est la suivante
.....

- inférieure à 20 mg/Kg/j : 50 % des malades
- entre 20 et 40 mg/Kg/j : 48 % des malades
- supérieure à 40 mg/Kg/j : 1,6 % des malades

Avec une augmentation des doses chez les enfants âgés de moins de 10 ans, due à l'augmentation de la posologie conseillée à cet âge.

Le Valproate de sodium a donc tendance, comme la diphénylhydantoïne et la carbamazépine, à être employée à des doses "théoriquement" insuffisantes ; en effet, 50 % des malades consommant du Valproate en prennent une dose inférieure à l'intervalle thérapeutique conseillé.

1-5) Conclusion

Les résultats précédents montrent donc :

- que le Phénobarbital est employé à des doses largement contenues dans l'intervalle de posologies conseillées par l'ensemble des auteurs et semble bien maîtrisé par les prescripteurs.

- que la Diphénylhydantoïne, la Carbamazépine et le Valproate sont dans l'ensemble administrés à des doses "théoriquement" insuffisantes.

- que pour les quatre an épileptiques, les prescripteurs ont tendance à administrer des posologies plus élevées dans le sexe féminin.

- qu'il n'y a pas une influence notable de l'âge du malade dans la prescription des médicaments, en dehors du Phénobarbital dont les posologies sont nettement augmentées chez les enfants de moins de 10 ans (tableau 76).

2/ Posologies et modalités thérapeutiques

Tableaux 81 - 82 - 83 - 84)

Les malades concernés dans ce chapitre ont été sélectionnés parmi ceux dont l'âge est supérieur à 10 ans pour lesquels il existe une particularité des doses choisies (Phénobarbital et Valproate de sodium).

Dose Ph (mg/kg/j)	1 Médic.		2 Médic.		3 Médic.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 1,20	1	1,1	1	1,1	1	1,7	3	3,0
1,20 à 3,20	64	71,8	11	12,2	15	16,7	90	70,0
sup. à 3,20	1	1,1	0	0,0	1	1,7	2	1,0
Total	66	100,0	120	100,0	170	100,0	456	100,0

Tableau 81 : Doses de phenobarbital et modalités thérapeutiques

Dose P (mg/kg/j)	1 Médic.		2 Médic.		3 Médic.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 3,0	11	55,0	74	56,9	17	52,0	112	55,4
3,0 à 5,0	1	40,0	47	36,1	15	44,4	78	38,6
sup. à 5,0	1	5,0	9	6,9	2	5,8	12	5,9
Total	20	100,0	130	100,0	32	100,0	202	100,0

Tableau 82 : Doses de diphenylhydantoïne et modalités thérapeutiques.

Doses CBZ (mg/kg/j)	1 Médic.		2 Médic.		3 Médic.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 9,0	15	71,4	64	58,2	30	57,7	109	59,5
9,0 à 18,0	5	23,8	44	40,0	20	38,4	69	37,6
sup. à 18,0	1	4,7	2	1,8	2	3,8	5	2,6
Total	21	100,0	110	100,0	52	100,0	183	100,0

Tableau 83 : Doses de carbamazépine et modalités thérapeutiques.

Doses Val (mg/kg/j)	1 Médic.		2 Médic.		3 Médic.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
inf. à 20,0	10	58,8	10	44,4	12	50,0	32	48,1
20,0 à 40,0	7	41,2	10	44,4	12	50,0	29	43,0
sup. à 40,0	0	0,0	1	4,4	0	0,0	1	1,5
Total	17	100,0	21	100,0	24	100,0	62	100,0

Tableau 84 : Doses de valproate de sodium et modalités thérapeutiques.

La faiblesse des posologies prescrites reste dans l'ensemble générale quelquescit la modalité thérapeutique choisie, en dehors du Phénobarbital, en effet :

- dans le cas du phénobarbital, nous observons une légère tendance à être sous-prescrit en monothérapie : il s'agit dans l'ensemble de malades venant dans le service pour l'ajustement des posologies en fonction du taux plasmatique mesuré. En polychimiothérapie, nous notons en revanche une tendance au surdosage due au fait qu'il s'agit généralement de malades traités depuis plus longtemps et chez qui les doses de Phénobarbital ont été augmentées avant ou après l'indication de la polythérapie, et maintenues par la suite.

- dans le cas de la Diphenylhydantoïne, il n'y a pas d'influence des modalités thérapeutiques d'administration ; la posologie reste en effet "insuffisante" :

- . dans 55 % des cas en monothérapie
- . dans 55,5 % des cas en polychimiothérapie

- enfin, les posologies de la Carbamazépine et du Valproate sont en général inférieures en monothérapie par rapport à leur associations à d'autres drogues ; en effet :

La posologie de la Carbamazépine est inférieure à 9,0 mg/kg/j dans :

71 % des cas en monothérapie

58 % des cas en polychimiothérapie

Ceci relève de la même tendance notée pour le Phénobarbital ; en effet, la prescription en monothérapie de la Carbamazépine chez ces malades notamment ceux présentant des crises partielles, relève d'une habitude thérapeutique ancienne. Ces malades sont convoqués peu de temps après la prescription (délai d'obtention d'un équilibre métabolique) afin de se faire pratiquer un dosage pour l'équilibrage de leur posologie en fonction des taux plasmatiques mesurés.

B - Taux plasmatiques obtenus

(Tableaux 77 - 78 - 79 - 80)

1/ Taux obtenus, généralités

Les taux des médicaments mesurés dans le plasma sont :

- Dispersés normalement dans l'intervalle thérapeutique indiqué dans la

Taux PB (mg/l)	sexe masculin		sexe féminin		Total	
	N	%	N	%	N	%
inf. à 10,0	16	5,0	15	7,	31	5,8
de 10,0 à 25,0	217	66,2	146	65,0	363	67,0
sup. à 25,0	85	26,7	56	27,7	141	27,1
Total	318	100,0	209	100,0	527	100,0

Tableau 77 : Zone thérapeutique du Phénobarbital.

PHENYTOINE (mg/l)	SEXE MASULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
inf. à 10,0	96	58,2	40	49,4	136	56,0
10 à 20,0	62	38,3	40	49,4	102	42,0
sup. à 20,0	4	2,5	1	1,2	5	2,0
TOTAL	162	100,0	81	100,0	243	100,0

Tableau 78 : Zone thérapeutique de la diphenylhydantoïne.

CARBAMAZEPINE (mg/l)	SEXE MASULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
inf. à 5,0	80	66,1	56	61,5	136	64,1
5,0 à 10,0	39	32,2	34	37,3	73	34,4
sup. à 10,0	2	1,6	1	1,1	3	1,4
TOTAL	121	100,0	91	100,0	212	100,0

Tableau 79 : Zone thérapeutique de la carbamazépine.

VALPROATE (mg/l)	SEXE MASULIN		SEXE FEMININ		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
inf. à 40,0	20	46,0	34	51,0	53	48,2
40,0 à 80,0	25	50,7	17	36,2	42	38,2
sup. à 80,0	5	14,3	6	12,8	11	13,6
TOTAL	43	100,0	47	100,0	90	100,0

Tableau 80: Zone thérateutique du valproate sodique.

littérature (118,175,172) pour le Phénobarbital (tableau 77) avec :

- . peu de valeurs basses
- . des taux élevés (supérieur 25 mg/l) dans un nombre notable de cas (près de 30 %). Ceci est en relation avec des posologies élevées (supérieures à 3 mg/Kg/j = 30 %) et va dans le sens d'une bonne relation taux-doses dans le cas du Phénobarbital (Cf. ci-dessous).

- bas, dans le cas de la Diphénylhydantoïne où 56 % des malades ont un taux inférieur à 10 mg/l (zone thérapeutique théorique : 8 à 15 mg/l (118 - 175) en relation avec de faibles posologies d'administration (50 % des malades ont une dose journalière inférieure à 3,0 mg/Kg/j).

- bas, pour la Carbamazépine (64 % des taux mesurés sont inférieurs à l'intervalle thérapeutique théorique compris entre 5 et 10 mg/l), en relation également, semble-t-il, avec une faible dose (64 % des posologies sont inférieures aux doses conseillées comprises entre 10 et 20 mg/Kg/j).

- Enfin, en ce qui concerne le Valproate, 48 % des malades ont des taux inférieurs à 40 mg/l, soit très inférieurs à l'intervalle thérapeutique conseillé (50 à 100 mg/l). Ceci semble être la conséquence de faibles posologies ; en effet, on a noté précédemment (Cf. ci-dessus) que les doses de Valproate administrées étaient inférieures aux doses conseillées dans 50 % des cas environ. Mais l'hypothèse d'une relation taux-dose est ici moins évidente quand nous savons qu'il existe, dans le cas du Valproate, d'importantes fluctuations au cours de la journée ; les prises de sang, du fait du caractère ambulatoire des consultations, ne peuvent pas être réalisées dans des conditions constantes.

Ainsi globalement et d'après les intervalles thérapeutiques définis statistiquement, seul le Phénobarbital est employé à des doses correspondant à l'obtention de taux théoriquement satisfaisants ; en effet, pour ce qui concerne l'emploi des trois autres anticonvulsivants majeurs, les dosages ont montré, dans le cadre de la population étudiée, des taux inférieurs aux limites thérapeutiques théoriques, généralement en relation avec des posologies basses.

Ceci est en effet dû à l'appréhension des prescripteurs quant au choix

de posologies à appliquer avec les anticonvulsivants tels que :

- la Diphénylhydantoïne dont la cinétique est complexe et la toxicité redoutée.

- la Carbamazépine et le Valproate dont la cinétique, mal connue, incite les médecins à observer une certaine prudence dans l'emploi de ces drogues récentes.

Le phénobarbital, contrairement à ces trois dernières drogues, est un anticonvulsivant relativement bien connu des médecins et d'emploi mieux maîtrisé du fait de son ancienneté dans l'arsenal médicamenteux antiépileptique.

2/ Taux et modalités thérapeutiques

Globalement, nous observons des variations dans les taux mesurés en fonction du choix de la modalité thérapeutique ; en ce qui concerne l'influence de la modalité thérapeutique utilisée, on observe, ici, encore deux modes d'évolution des taux plasmatiques, concernant :

- l'un, le Phénobarbital
- l'autre, la Diphénylhydantoïne, la Carbamazépine et le Valproate.

En effet, dans le cas du Phénobarbital, on observe : (tableau 85)

- 1 diminution de la fréquence des faibles concentrations lorsque l'on compare son emploi en monothérapie, à son association à un puis à deux autres anticonvulsivants.

- 1 augmentation plus nette de la fréquence des taux élevés (supérieurs à 25 mg/l) lorsqu'on l'administre dans le cadre d'une polychimiothérapie.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le phénobarbital est la drogue utilisée en première intention quelquesoit le type d'épilepsie (Cf. chapitre précédent) à traiter. Son emploi en monothérapie dans la mise en route d'un traitement relève en effet, d'une attitude thérapeutique ancienne et se fait (Cf. ci-dessus) à des posologies élevées que le prescripteur peut maintenir voire majorer lorsque le passage à une polychimiothérapie lui semble nécessaire.

Cette situation est inverse pour la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate où la fréquence des taux inférieurs à l'intervalle thérapeutique augmente avec l'association d'une puis de deux drogues (Tableaux 86 - 87 - 88).

PHENOBARBITAL (mg/l)	1 MEDIC.	2 MEDIC.	3 MEDIC.	4 MEDIC.	5 MEDIC.	TOTAL
	N %	N %	N %	N %	N %	N %
inf. à 10,0	8 6,5	20 16,6	5 4,1	0 0,0	0 0,0	33 27,2
10,0 à 20,0	51 41,2	205 166,1	51 41,2	11 8,8	2 1,6	350 283,9
sup. à 20,0	20 16,2	7 5,6	35 28,1	2 1,6	1 0,8	142 115,3
TOTAL	117 100,0	301 240,0	95 76,0	13 10,4	3 2,4	523 422,4

Tableau 55 : Taux plasmatiques du phénobarbital et modalités thérapeutiques.

PHENYTOINE (mg/l)	1 MEDIC.	2 MEDIC.	3 MEDIC.	4 MEDIC.	5 MEDIC.	TOTAL
	N %	N %	N %	N %	N %	N %
inf. à 10,0	11 32,3	79 58,1	36 62,7	8 72,7	2 66,6	136 56,2
10,0 à 20,0	25 67,6	55 40,4	20 34,5	3 27,3	1 33,3	102 42,1
sup. à 20,0	0 0,0	2 1,5	2 3,4	0 0,0	0 0,0	4 1,6
TOTAL	36 100,0	136 100,0	58 100,0	11 100,0	3 100,0	242 100,0

Tableau 56 : Taux plasmatiques de diphenylhydantoïne et modalités thérapeutiques.

VALPROATE (mg/l)	1 MEDIC.	2 MEDIC.	3 MEDIC.	4 MEDIC.	5 MEDIC.	TOTAL
	N %	N %	N %	N %	N %	N %
inf. à 40,0	3 13,0	29 51,7	15 62,5	5 71,4	1 -	53 48,2
40,0 à 60,0	10 43,5	23 41,0	7 29,2	2 28,6	0 -	42 38,2
sup. à 60,0	10 43,5	4 7,1	1 4,2	0 0,0	0 -	15 13,6
TOTAL	23 100,0	56 100,0	24 100,0	7 100,0	1 -	110 100,0

Tableau 57 : Taux plasmatiques du valproate sodique et modalités thérapeutiques.

CARBAMAZEPINE (mg/l)	1 MEDIC.	2 MEDIC.	3 MEDIC.	TOTAL
	N %	N %	N %	N %
inf. à 5,0	9 42,9	69 62,7	69 75,0	117 63,9
5,0 à 10,0	10 47,6	40 36,3	33 35,0	63 34,4
sup. à 10,0	2 9,5	1 0,9	0 0,0	3 1,6
TOTAL	21 100,0	110 100,0	92 100,0	183 100,0

Tableau 58 : Taux plasmatiques de la carbamazépine et modalités thérapeutiques.

En effet, pour ces trois anticonvulsivants, nous observons davantage de taux plasmatiques "suffisants" en monothérapie qu'en polychimiothérapie où les concentrations plasmatiques ont tendance à diminuer bien que les posologies ne soient pas sensiblement modifiées, voire auraient plutôt tendance à augmenter (cf ci-dessus). Les associations médicamenteuses introduisent donc des perturbations d'ordre cinétique et modifient la relation taux-dose.

3/ Rapport taux-dose par kilogramme ; étude de corrélation

3-1) Généralités : rapport taux-dose

Les rapports taux/dose mentionnés ci-dessous s'expriment en mg/L/mg/Kg/jour.

3-1-1) Rapport* taux-dose lié au Phénobarbital

La valeur du rapport taux-dose rapporter au poids corporel chez les malades traités au Phénobarbital a été déterminée sur 492 d'entre eux :

La valeur moyenne est de :

$9,17 \pm 6,45$ (N = 492)

soit $9,57 \pm 7,34$ dans le sexe masculin (N = 299)

soit $8,56 \pm 4,79$ dans le sexe féminin (N = 193)

Cette différence entre les sexes, apparemment en faveur du sexe masculin, n'est cependant pas significative.

Quoiqu'il en soit, ces valeurs s'inscrivent dans l'intervalle indiqué par la littérature (8,0 à 13,0) ' sans influence significative de l'âge des malades.

Dans le cas du Phénobarbital, il n'y a pas de variation significative de ce rapport taux-dose en fonction du délai de dernière prise ; ceci s'explique par le fait que ces malades sont traités pour la plupart depuis longtemps et ont atteint un stade d'équilibre métabolique ("steady state") maintenant une concentration de drogue à peu près constante dans le temps et en cas de prise régulière (95 %).

3-1-2) Rapport taux-dose de la Diphénylhydantoïne

Le rapport taux-dose moyen, relatif à la Diphénylhydantoïne, a été calculé sur 214 malades.

La valeur est de :

$3,47 \pm 2,60$ (N = 214)

soit $3,59 \pm 2,71$ dans le sexe masculin (N = 141)

soit $3,26 \pm 1,68$ dans le sexe féminin (N = 73)

Ces valeurs correspondent aux valeurs mentionnées dans la littérature (149, 175) (1,0 à 4,0) la différence observée entre les sexes n'est pas significative (p supérieur à 0,05). En revanche, le rapport taux-dose augmente de façon significative avec l'âge (p inférieur à 0,01).

Enfin, il n'a pas été observé de corrélation significative de ce rapport taux-dose avec le délai de dernière prise de Diphénylhydantoïne (0,05 inférieur à p inférieur à 0,10). Ceci est vraisemblablement dû à l'état d'équilibre métabolique atteint par le malade.

3-1-3) Rapport taux-dose de la Carbamazépine

Le rapport taux-dose moyen chez les malades traités par la Carbamazépine est de :

$0,65 \pm 0,61$, dans le sexe masculin (N = 113 malades)

$0,54 \pm 0,29$, dans le sexe féminin (N = 83 malades)

Cette différence observée entre les sexes n'est pas significative (0,10 inférieur à p inférieur à 0,20)

Quoiqu'il en soit, le rapport taux-dose moyen est de :

$0,60 \pm 0,50$ (N = 196) et s'inscrit dans l'intervalle des valeurs données dans la littérature (149) (0,2 à 1,2 ; cf. tableau II)

On observe par ailleurs une nette tendance à l'augmentation de ce rapport taux-dose avec l'âge dont la moyenne passe :

de $0,43 \pm 0,32$ avant 15 ans (N = 27)

à $0,62 \pm 0,45$ après 15 ans (N = 169)

Cette augmentation est du reste significative (p inférieur à 0,01).

Enfin, il n'a pas été observé de corrélation significative entre le rapport taux-dose de la Carbamazépine et le délai de dernière prise de la drogue par les malades, l'équilibre métabolique étant établi.

3-1-4) Rapport taux-dose relatif au Valproate

Le rapport taux-dose moyen mesuré pour le Valproate de sodium est de :

$2,60 \pm 1,62$, dans le sexe masculin (N = 51)

$2,38 \pm 1,45$, dans le sexe féminin (N = 41)

Le rapport taux-dose du Valproate de sodium ne varie, par ailleurs, pas significativement entre les sexes (p supérieur à 0,50).

La valeur moyenne pour toute la population traitée au Valproate de sodium est de :

$2,50 \pm 1,57$ (N = 92) et s'inscrit dans l'intervalle très large donné par la littérature (149) (0,6 chez les enfants à 6,5 chez l'adulte)(Cf. tableau II)

On observe globalement une variation de ce rapport taux-dose avec l'âge, sa moyenne passant, en effet, de :

2,12 avant 15 ans (N = 21)

à 2,61 après 15 ans (N = 71)

Cependant, cette augmentation n'est pas significative dans le cas présent.

Enfin, contrairement aux trois précédentes drogues, il existe avec le Valproate, une corrélation négative statistiquement significative (p inférieur à 0,05) entre le rapport taux-dose par Kilogramme et la durée du délai de dernière prise de DEPAKINE.

3-2) Corrélation taux-dose et modalités thérapeutiques

L'étude de la corrélation taux-dose a été faite chez des malades sélectionnés et dont l'âge est supérieur à 10 ans ; ceci, afin d'éviter les particularités d'ordre pharmacocinétique relatives à la tranche d'âge allant de 0 à 10 ans.

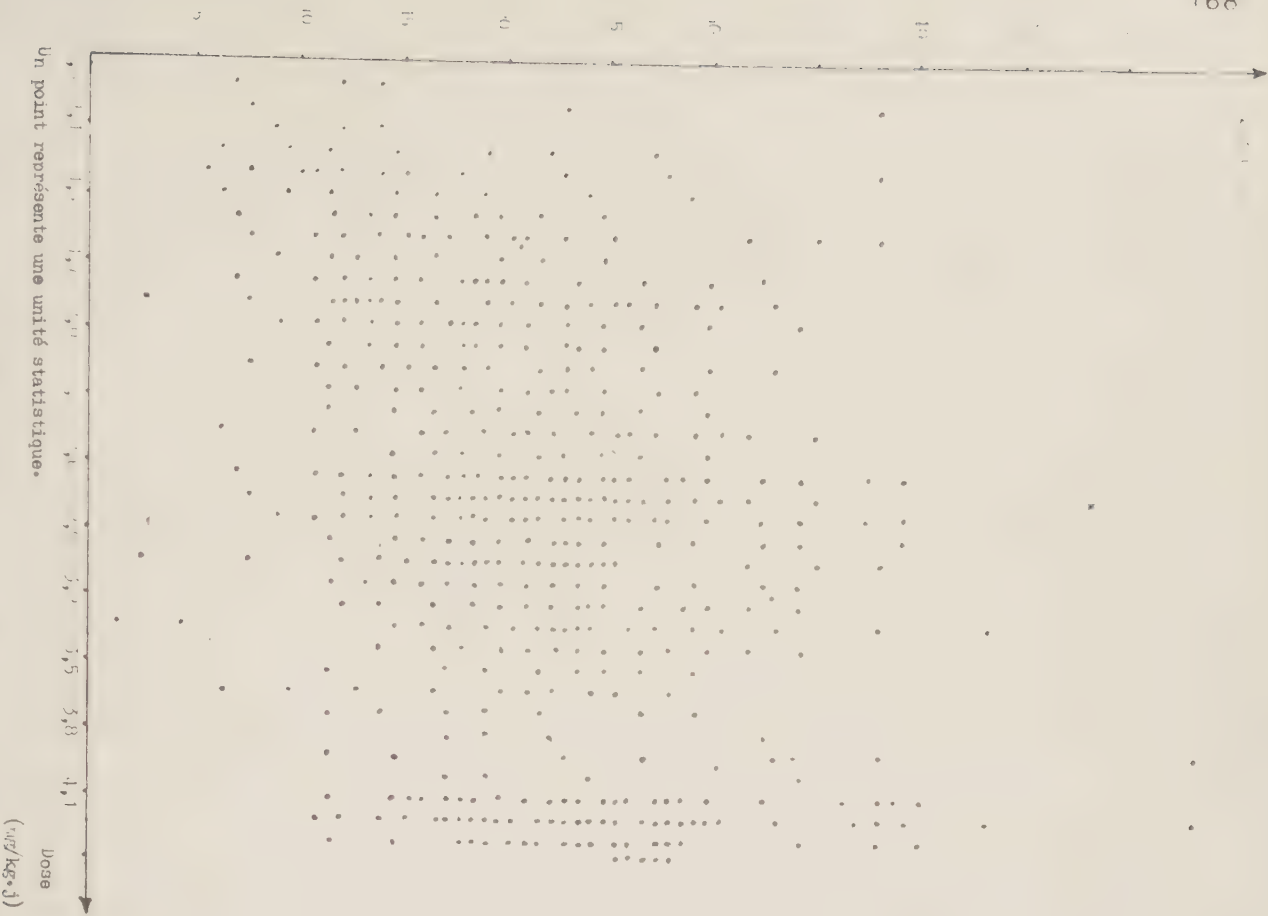


Figure 4 Thiobarbital : répartition Naux / Dose globale (N = 512).

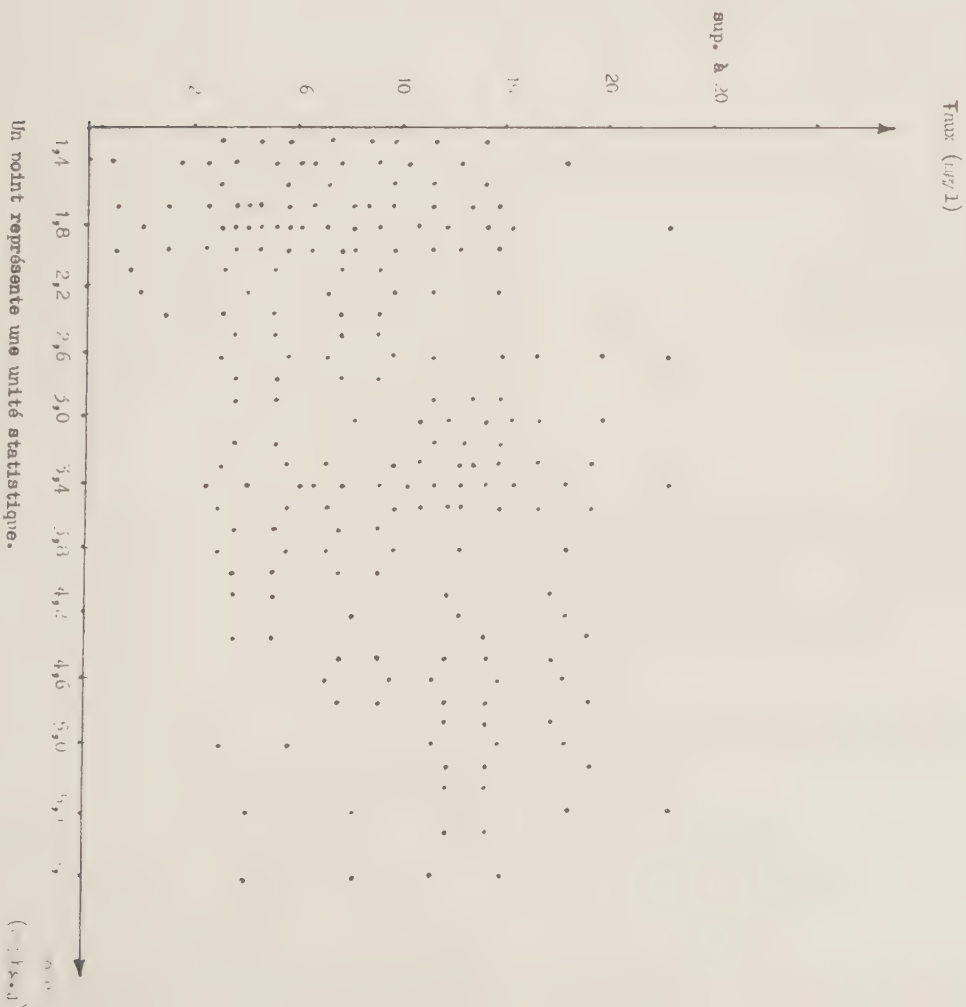


Figure 5 Diphenylhydantoin : répartition Taux / Dose globale (N = 111).

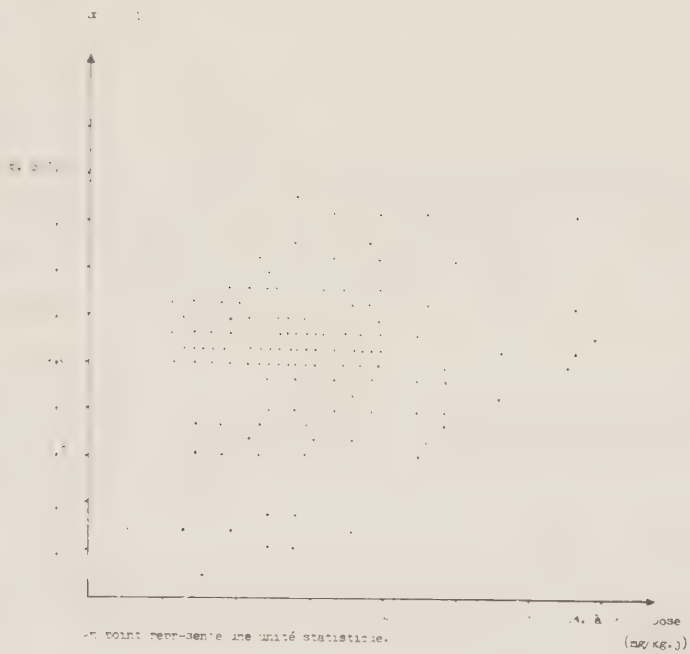


Figure 6 : carbamazepine; Repartition Taux-Dose globale.

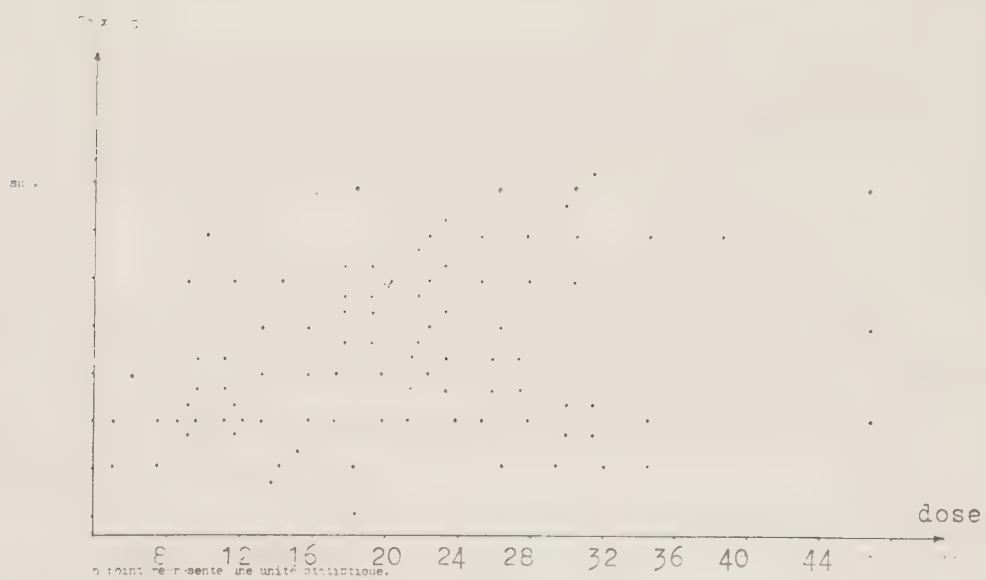


Figure 7 : Valproate sodique ; Répartition Taux-Dose.

Les tests statistiques effectués dans cette partie de l'étude sont les tests du coefficient de corrélation R dont l'interprétation a été faite à partir des tables statistiques de la loi Normale et de la loi de Student.

3-2-1) Phénobarbital (figures 4 - 8 -9)

Globalement, les dosages ont montré que dans le cas du Phénobarbital, il existe une relation très satisfaisante et statistiquement très significative (p inférieur à 0,001) entre le taux plasmatique et la dose administrée, rapportée au poids corporel.

Il existe cependant, des variations de la qualité de cette corrélation taux-dose suivant la modalité thérapeutique choisie pour la prescription de cette drogue, en effet :

- si l'on observe une corrélation taux-dose très satisfaisante en monochimiothérapie (p inférieur à 0,001) et en bichimiothérapie (p inférieur à 10^{-9}), cette corrélation disparaît lorsque le Phénobarbital est prescrit au sein d'associations médicamenteuses dépassant deux anticonvulsivants ($0,40$ inférieur à p inférieur à 0,50) dans le cas des associations triples).

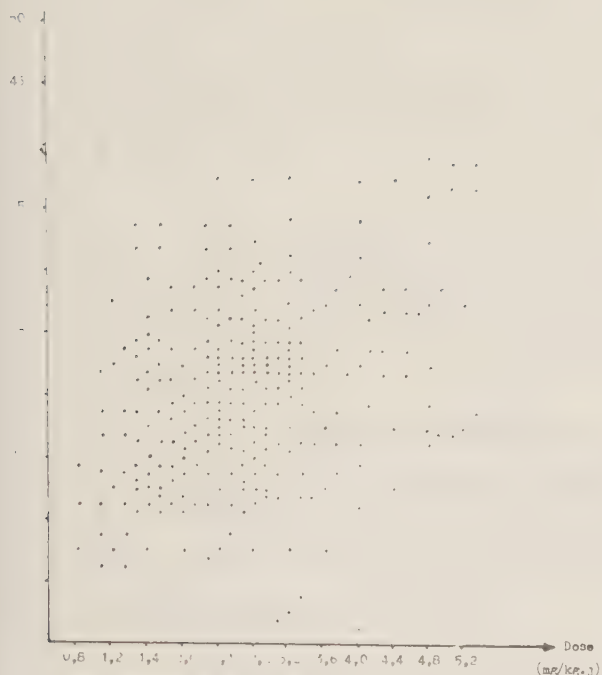
- les dosages ont donc montré que le maniement du Phénobarbital est plus facile lorsqu'il est prescrit en monochimiothérapie ou éventuellement en bithérapie.

Dans les associations médicamenteuses dépassant deux anticonvulsivants, la relation taux-dose devient insuffisante pour pouvoir prévoir l'ordre de grandeur du taux plasmatique que l'on obtiendra à partir d'une certaine posologie de médicament.

- La pratique de dosages dans le cadre d'une surveillance de traitement semble donc intéressante dans cette dernière éventualité, davantage qu'en mono ou bichimiothérapie où les taux obtenus, témoignant d'une bonne utilisation du Phénobarbital par les prescripteurs sont dans l'ensemble satisfaisants.

3-2-2) Diphénylhydantoïne (Figures 5 - 8 - 10)

Globalement, il existe une bonne corrélation taux-dose dans



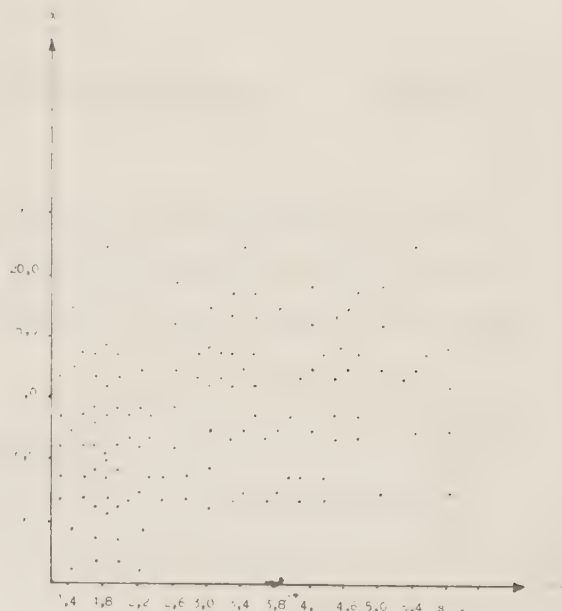
Un point représente une unité statistique.

$N = 280$.

$r(\text{corr.}) = 0,3604$.

Test R significatif à $p \text{ inf. } 0,001$.

Phénobarbital : Répartition Taux / Dose en bi-chimiothérapie.



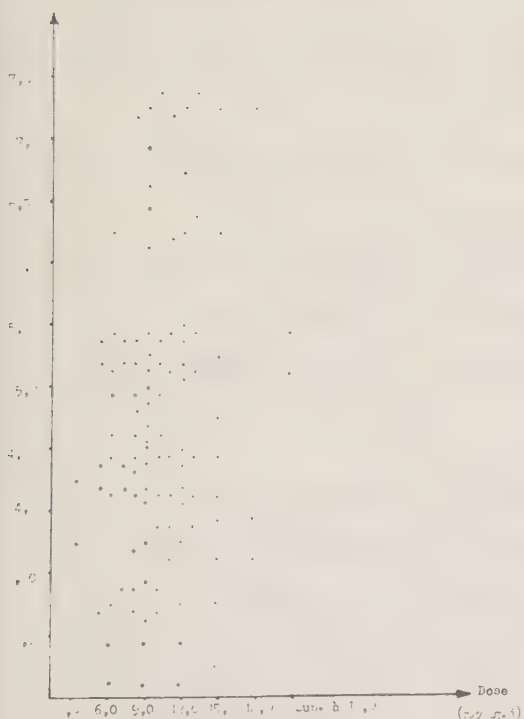
Un point représente une unité statistique.

$N = 130$.

$r(\text{corr.}) = 0,3329$.

Test R significatif à $p \text{ inf. } 0,001$.

Dichénylhviantoïne : Répartition Taux / Dose dans son emploi en bi-chimiothérapie.



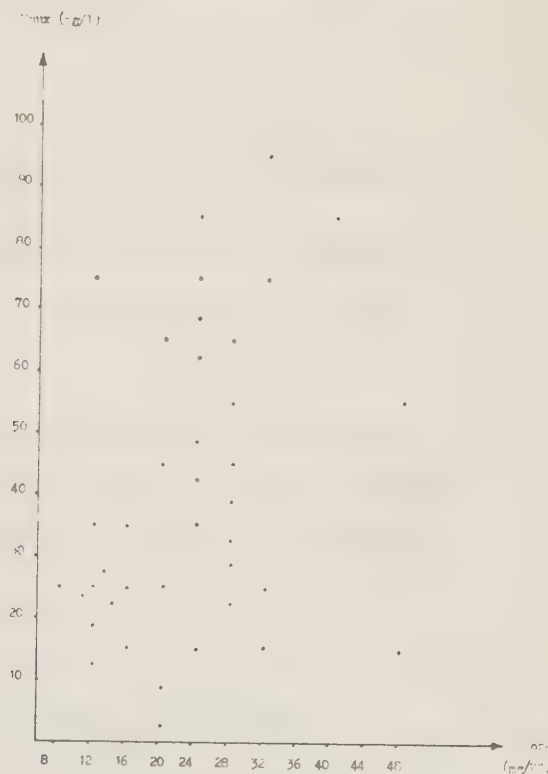
Un point représente une unité statistique.

$N = 110$.

$r(\text{corr.}) = 0,1955$.

Test R significatif à $p \text{ inf. } 0,05$.

Valproate : Répartition Taux / Dose dans son emploi en bi-chimiothérapie.



Un point représente une unité statistique.

$N = 38$.

$r(\text{corr.}) = 0,2717$.

Test R non significatif à $0,10 \text{ inf. } 0,20$.

Valproate : Répartition Taux / Dose dans son emploi en bi-chimiothérapie.

Figure 8: Répartition taux-dose en bi-chimiothérapie.

l'ensemble des malades traités par la Diphényldantoïne, (p inférieur à 0,001).

Mais, de même que dans le cas précédent, on observe la disparition de cette corrélation dès que la Diphénylhydantoïne est prescrite au sein d'associations médicamenteuses dépassant deux anticonvulsivants en effet :

- la diphénylhydantoïne, comme le Phénobarbital semble d'emploi plus facile en monochimiothérapie (corrélation positive significative à p inférieur 0,01) ou éventuellement en bithérapie (corrélation significative à p inférieur à 10^{-9}), qu'en polychimiothérapie associant trois anticonvulsivants ou plus.

Les taux plasmatiques mesurés chez les malades traités par la Diphénylhydantoïne sont, on l'a vu, particulièrement bas notamment en polychimiothérapie ; d'après les renseignements apportés par cette étude des corrélations, il sera donc plus aisé d'adapter les doses en mono ou en bithérapie, sous contrôle des taux plasmatiques, que dans les polychimiothérapies dépassant deux médicaments.

3-2-3) Carbamazépine (figures 6 et 8)

L'étude de la relation taux-dose relative à la Carbamazépine est dans l'ensemble décevante ; en effet :

Globalement, on obtient une corrélation positive statistiquement significative (p inférieur à 10^{-3}) uniquement dans le sexe féminin.

Par ailleurs, et dans la population des malades considérés, il n'a pas été observé de corrélation taux-dose statistiquement significative lorsque la Carbamazépine est employée en monochimiothérapie. Cependant, la faiblesse des effectifs représentés dans cette modalité thérapeutique ($N = 21$) ne permet pas de conclure de façon absolue. Il existe en effet, une corrélation taux-dose satisfaisante (p inférieur à 0,001) lorsque la Carbamazépine est employée en bithérapie ($N = 130$) et qui permettra une meilleure adaptation des doses. Les dosages ont, en effet, montré que les taux plasmatiques de Carbamazépine sont insuffisants chez l'ensemble des malades traités notamment en bithérapie (Cf. chapitre précédent, tableau 88).

$\sigma_{\text{aux}} \text{ (mg/l)}$
 $r = 0.93$
 $r(\text{corr.}) = 0.999$
Test de significativité à $p \text{ inf. à } 0.001$.

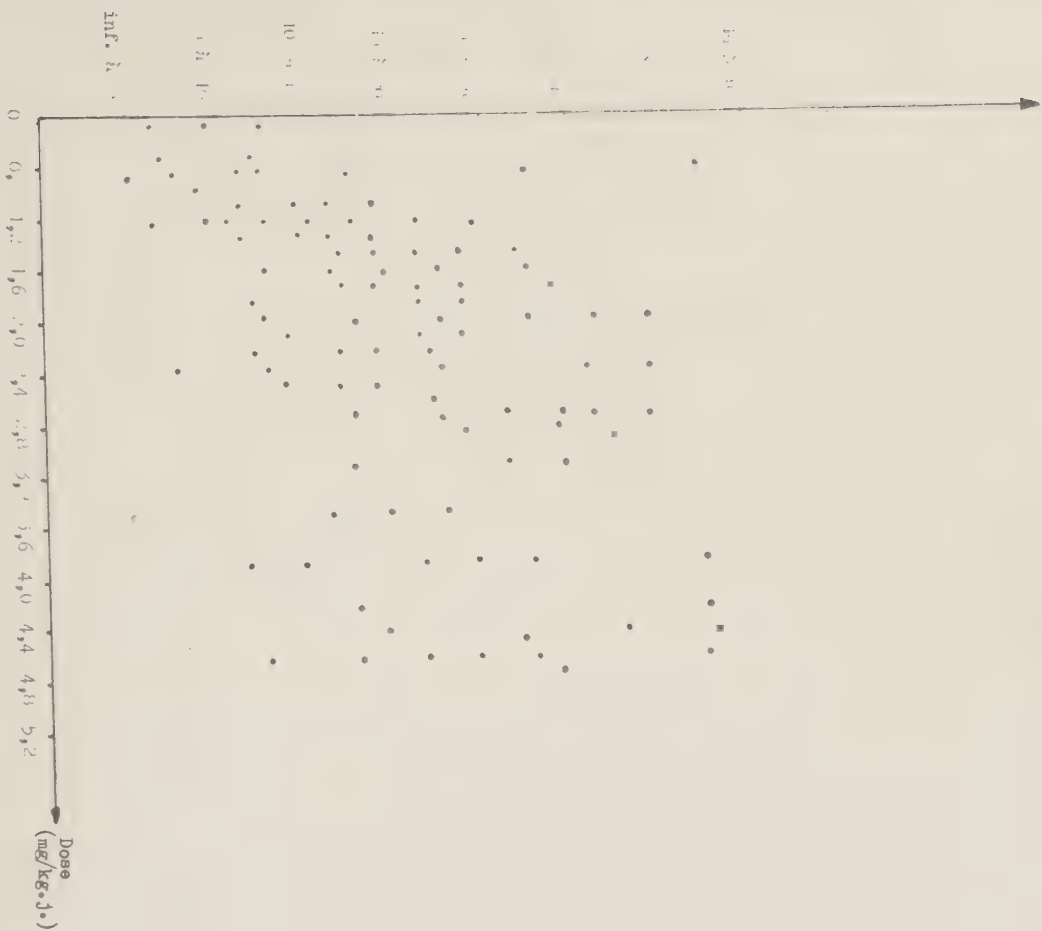


Figure 9 répartition σ_{aux} / dose observée avec le phéobarbital en monothérapie.
(un point est équivalent à 1 unité statistique)

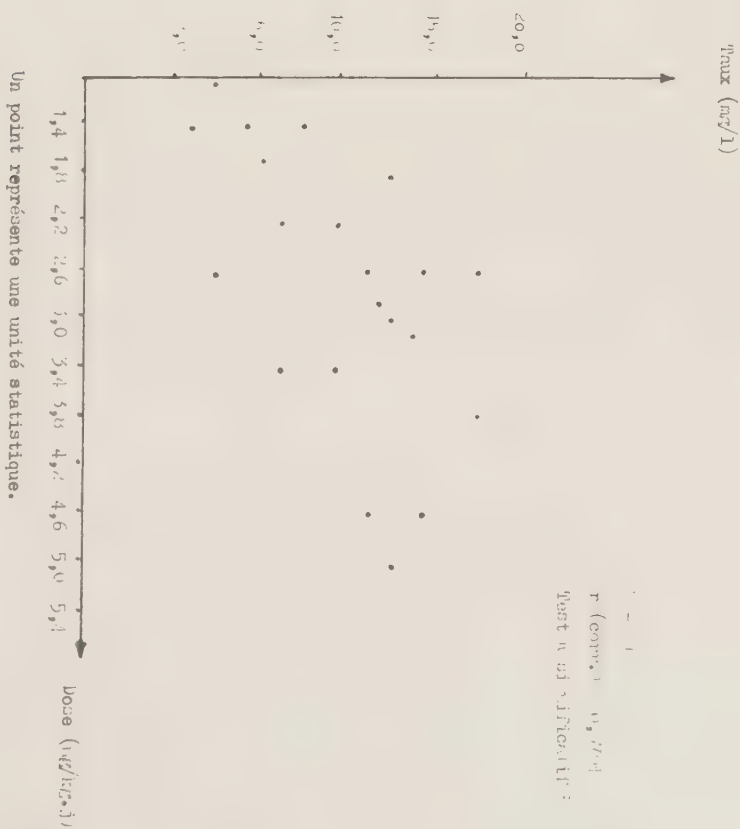


Figure 10 Diéthylhydantoïne : répartition σ_{aux} / dose en monochimiothérapie.

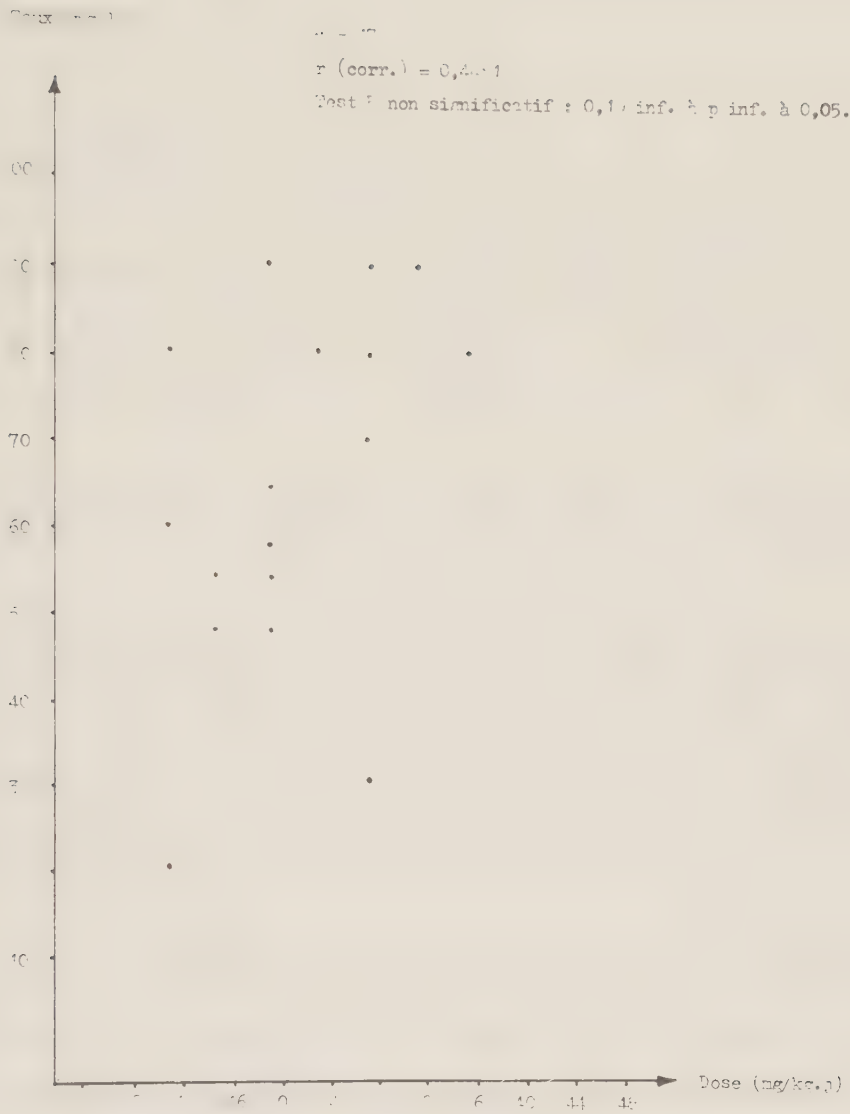


Figure 11 Chlorure sodique : répartition Dose / Dose en monothérapie.

Au delà de deux anticonvulsivants, ($N = 55$), il n'y a plus de corrélation taux-dose significative permettant de simplifier l'emploi de la Carbamazépine.

3-2-4) Le Valproate de sodium

Globalement, les corrélations obtenues entre les doses de Valproate de sodium et les taux plasmatiques obtenus sont à la limite de la signification ($0,05$ inférieur à p inférieur à $0,10$) en monothérapie, non significative en bithérapie ($0,10$ inférieur à p inférieur à $0,20$) (figures 7,8,11) et significative (p inférieur à $0,05$) dans le cas des triples associations médicamenteuses ($N = 24$). (figure 12)

Par ailleurs, on obtient globalement une corrélation taux-dose significative à 5 % lorsque l'on ne considère que le sexe masculin.

Il est donc délicat de conclure sur l'existence d'une relation taux-dose satisfaisante dans le cas du Valproate qui semble être mieux exploité en monothimiothérapie où les taux obtenus sont relativement suffisants malgré des doses beaucoup plus basses qu'en polychimiothérapie où des concentrations plasmatiques restent inférieures à l'intervalle thérapeutique théorique.

Sous le contrôle des taux plasmatiques, le Valproate est donc d'emploi plus facile en monothérapie ou n'interviennent pas les interactions médicamenteuses qui peuvent se surajouter, par ailleurs, aux fluctuations journalières propres à cette drogue.

4/ Taux plasmatiques des médicaments, qualité de traitement et nature des crises

4-1) Phénobarbital (tableau 85)

Les dosages pratiqués ont montré que :

* Dans les traitements inactifs

Les concentrations inactives du Phénobarbital sont inférieures à celles observées dans les traitements efficaces en ce qui concerne les crises généralisées.

Dans les crises partielles, les taux inefficaces sont en revanche supérieurs aux taux efficaces ; ceci est dû à une plus grande ré-

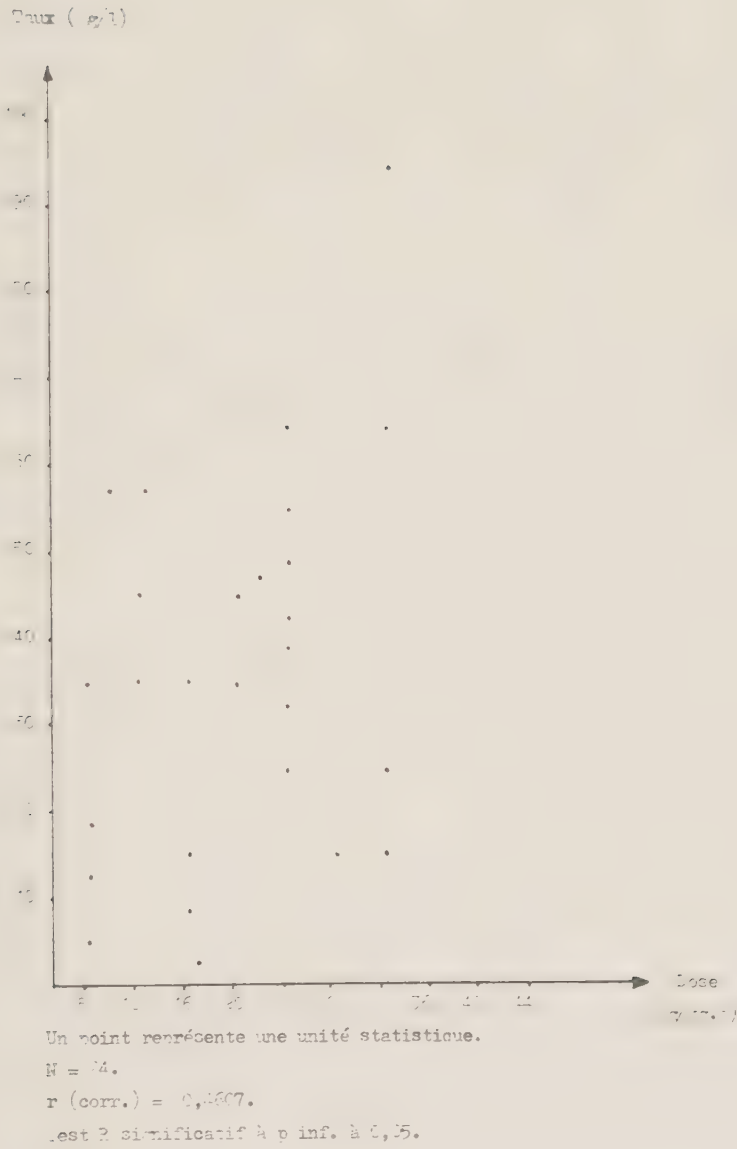


Figure 12 . algorithme codique : Répartition Taux / Dose en associations triples.

Taux (mg/l)	TRAITEMENT EFFICACE				TRAITEMENT INACTIF			
	inf. 10	10 à 20	sup. 20	TOTAL	inf. 10	10 à 20	sup. 20	TOTAL
Cr. généralisées ton-clon., aton. ton. globales	6 4,4	90 66,7	40 29,4	136 100,0	0 0,0	63 61,7	30 29,4	102 100,0
Absences simples	0 0,0	7 41,2	10 58,8	17 100,0	3 33,3	4 44,4	2 22,2	9 100,0
" Petit Mal " complexe	0 0,0	0 57,1	6 42,8	14 100,0	0 0,0	9 47,4	10 52,6	19 100,0
TOTAL cr. généralisées	6 3,6	105 62,9	56 35,5	167 100,0	12 9,2	76 58,4	42 32,3	130 100,0
CPE sensibles	1 7,1	11 78,6	2 14,3	14 100,0	0 0,0	22 84,6	4 15,4	26 100,0
CPE adv./voc.	1 6,7	26 78,4	7 18,6	34 100,0	2 5,2	22 57,9	14 36,8	38 100,0
CPE ton./clon.	3 10,7	16 57,1	9 32,1	28 100,0	2 7,7	19 73,0	5 19,2	26 100,0
CPE sensorielles	0 0,0	17 94,4	1 5,6	18 100,0	0 0,0	7 87,5	1 12,5	8 100,0
Cr. partielles complexes	4 7,4	42 77,0	8 14,8	54 100,0	5 6,6	53 69,7	18 23,7	76 100,0
TOTAL cr. partielles	9 5,2	115 76,1	27 17,8	151 100,0	9 5,2	123 70,7	42 24,1	174 100,0
TOTAL	15 4,7	220 69,2	83 26,1	318 100,0	21 6,4	199 65,4	84 27,6	304 100,0

Tableau 89 : Taux plasmatiques du Phénobarbital et qualité du traitement par type de crise.

Taux (mg/l)	TRAITEMENT EFFICACE				TRAITEMENT INACTIF			
	inf. à 10	10 à 20	sup. à 20	TOTAL	inf. à 10	10 à 20	sup. à 20	TOTAL
	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
Cr. généralisées ton-clon., aton. ton. globales	31 58,5	21 39,6	1 1,9	53 100,0	21 53,8	18 46,1	0 0,0	39 100,0
Absences simples	1 55,3	2 66,6	0 0,0	3 100,0	0 0,0	2 100,0	0 0,0	2 100,0
" Petit Mal " complexe	1 16,7	5 83,3	0 0,0	6 100,0	4 57,1	3 42,8	0 0,0	7 100,0
TOTAL cr. généralisées	33 53,2	28 45,1	1 1,6	62 100,0	25 52,1	23 47,9	0 0,0	48 100,0
CPE sensibles	4 57,1	3 42,8	0 0,0	7 100,0	9 50,0	9 50,0	0 0,0	18 100,0
CPE adv./vocal.	13 56,4	8 54,3	2 8,7	23 100,0	8 38,1	11 52,4	2 9,5	21 100,0
CPE ton./clon.	8 61,5	4 30,7	1 7,7	13 100,0	6 66,6	3 33,3	0 0,0	9 100,0
CPE sensorielles	5 55,5	4 44,4	0 0,0	9 100,0	2 33,3	4 66,6	0 0,0	6 100,0
Cr. partielles complexes	27 64,3	15 35,7	0 0,0	42 100,0	27 58,7	18 39,1	1 2,2	46 100,0
TOTAL cr. partielles	57 60,6	34 36,2	3 3,2	94 100,0	52 52,0	45 45,0	3 3,0	100 100,0
TOTAL	90 57,7	62 39,7	4 2,5	156 100,0	77 52,0	66 45,9	3 2,0	146 100,0

Tableau 90 : Taux plasmatiques de la Diphénylhydantoïne et qualité du traitement par type de crise.

sistance générale de ce type de crise, à l'origine d'une augmentation des doses administrées.

* Cependant :

Les crises à type de "petit mal" à symptomatologie complexe se comportent comme des crises partielles ; ces crises, particulièrement réfractaires aux traitements sont également à l'origine d'une augmentation des taux plasmatiques du Phénobarbital qui restent plus élevés dans les traitements inactifs que chez les malades traités efficacement.

4-2) Diphénylhydantoïne (tableau 90)

Les dosages de Diphénylhydantoïne ont montré que :

* Dans les traitements efficaces :

Les taux plasmatiques de Phénytoïne sont inférieurs dans les crises partielles à ceux observés dans les crises généralisées.

Ceci résulte :

- d'une part, d'une tendance générale à la prescription insuffisante de Diphénylhydantoïne

- d'autre part, au caractère plus spécifique du traitement des crises partielles, lié à cette drogue.

* Dans les traitements inactifs :

Les taux augmentent davantage dans les crises partielles, surtout parmi les plus réfractaires (CPE adversives et/ou vocalisatrices ; CPE sensibles et crises partielles complexes).

Les dosages de Diphénylhydantoïne ont par ailleurs montré que les taux plasmatiques inefficaces sont inférieurs aux concentrations efficaces dans les crises "petit mal" à symptomatologie complexe et pourraient donc être augmentés.

4-3) Carbamazépine (tableau 91)

Quelle que soit la qualité du traitement, les taux de Carbamazépine sont infraliminaires dans plus de 60 % des cas. Ceci est dû (Cf. chapitre précédent) à une tendance générale à sous-prescrire cette drogue.

Par ailleurs et globalement, les taux plasmatiques inefficaces

Taux (mg/l)	TRAITEMENT EFFICACE				TRAITEMENT INACTIF			
	inf. à 45	45 à 90	sup. à 90	TOTAL	inf. à 45	45 à 90	sup. à 90	TOTAL
	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
Cr. généralisées ton.-clon., aton., & ton. globales.	13 43,3	15 50,0	2 6,7	30 100,0	18 66,6	9 33,3	0 0,0	27 100,0
Absences simples	5 55,5	2 22,2	2 22,2	9 100,0	2 50,0	2 50,0	0 0,0	4 100,0
" Petit mal " complexe	3 42,8	4 57,1	0 0,0	7 100,0	5 55,5	3 33,3	1 11,1	9 100,0
TOTAL cr. généralisées	21 45,6	21 45,6	4 8,7	46 100,0	25 62,5	14 35,0	1 2,5	40 100,0
CPE sensibles	0 -	0 -	0 -	0 -	2 100,0	0 0,0	0 0,0	2 100,0
CPE adv./voc.	1 25,0	1 25,0	2 50,0	4 100,0	0 0,0	2 66,6	1 33,3	3 100,0
CPE ton./clon.	3 100,0	0 0,0	0 0,0	3 100,0	3 100,0	0 0,0	0 0,0	3 100,0
CPE sensorielles	0 -	0 -	0 -	0 -	1 100,0	0 0,0	0 0,0	1 100,0
cr. partielles complexes	3 75,0	1 25,0	0 0,0	4 100,0	1 33,3	2 66,6	0 0,0	3 100,0
TOTAL cr. partielles	7 63,6	2 18,2	2 18,2	11 100,0	7 58,3	4 33,3	1 8,3	12 100,0
T O T A L	28 49,1	23 40,3	6 10,5	57 100,0	32 61,5	18 34,6	2 3,8	52 100,0

Tableau 92: Taux plasmatiques du Valproate sodique et qualité du traitement par type de crise.

Taux (mg/l)	TRAITEMENT EFFICACE				TRAITEMENT INACTIF			
	inf. à 5,0	5,0 à 10,0	sup. à 10,0	TOTAL	inf. à 5,0	5,0 à 10,0	sup. à 10,0	TOTAL
	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %	N %
Cr. généralisées ton.-clon., aton., & ton. globales.	26 70,2	11 29,7	0 0,0	37 100,0	16 55,2	13 44,8	0 0,0	29 100,0
Absences simples	4 80,0	1 20,0	0 0,0	5 100,0	1 -	0 -	0 -	1 100,0
" Petit mal " complexe	5 62,5	2 25,0	1 12,5	8 100,0	6 60,0	3 30,0	1 10,0	10 100,0
TOTAL cr. généralisées	35 70,0	14 28,0	1 2,0	50 100,0	23 57,5	16 40,0	1 2,5	40 100,0
CPE sensibles	5 55,0	4 44,4	0 0,0	9 100,0	9 81,8	2 18,2	0 0,0	11 100,0
CPE adv./voc.	10 52,6	5 47,4	0 0,0	15 100,0	7 35,0	13 65,0	0 0,0	20 100,0
CPE ton./clon.	9 100,0	2 22,2	0 0,0	11 100,0	12 92,3	1 7,7	0 0,0	13 100,0
CPE sensorielles	9 75,0	3 25,0	0 0,0	12 100,0	2 50,0	2 50,0	0 0,0	4 100,0
Cr. partielles complexes	19 67,8	8 28,5	1 3,5	28 100,0	22 59,4	15 40,5	0 0,0	37 100,0
TOTAL cr. partielles	52 65,8	26 32,0	1 1,2	79 100,0	52 61,2	28 38,8	0 0,0	80 100,0
T O T A L	87 67,4	40 31,0	1 1,5	128 100,0	75 60,0	40 39,2	1 0,8	125 100,0

Tableau 91 : Taux plasmatiques de la carbamazépine et qualité du traitement par type de crise.

sont supérieurs aux taux efficaces dans l'ensemble des crises généralisées comme des crises partielles, en dehors de deux exceptions :

- les crises partielles élémentaires sensibles (sensitives pures ou sensitivo-toniques, cloniques, ect...)
- les crises partielles élémentaires toniques et/ou cloniques

où les taux inefficaces de Carbamazépine restent inférieurs aux taux plasmatiques efficaces.

4-4) Le Valproate sodique (tableau 92)

Quelle que soit la qualité du traitement, les taux de valproate sodique sont infraliminaires dans environ 50 % des cas (cf. chapitre précédent).

Les dosages ont par ailleurs montré que :

- parmi les crises généralisées et les crises à type "Petit mal" complexes, les taux plasmatiques sont inférieurs dans les traitements inactifs, à ceux observés dans les traitements efficaces.
- parmi les crises partielles, on observe une inversion globale de cette tendance due à l'augmentation des taux inefficaces dans les crises à symptomatologie complexe ou motrice adverse et/ou vocalisation.

4-5) Conclusion

Les dosages ont donc montré qu'il n'y avait pas de relation véritable entre les taux plasmatiques efficaces et la nature des crises présentées par les malades ; cependant, ils ont eu l'intérêt de montrer l'insuffisance globale des taux plasmatiques notamment dans les traitements inefficaces et pour ce qui concerne la Phénytoïne, la Carbamazépine et le Valproate sodique.

5/ Toxicité et concentration plasmatique des médicaments

Dire à quelle drogue revient l'apparition de tel signe toxique est difficile car :

Les signes toxiques apparaissent généralement sur des polychimiothérapies.

Il n'existe pas de véritable spécificité des signes toxiques de telle ou telle drogue.

Dans la population étudiée :

- 71 malades sous Phénobarbital ont présenté des signes de toxicité, soit 13,5 % des malades prenant ce médicament.

- 21 avaient une concentration plasmatique supérieure à 25 mg/l soit 14,7 % des malades de cette catégorie.

- 46, un taux compris entre 10 et 25 mg/l, soit 13 %

- 4 avaient un taux de Phénobarbital inférieur à 10 mg/l, soit 13 %.

Il ne semble donc pas y avoir de relation évidente entre l'apparition de ces signes d'intoxication avec les taux plasmatiques en ce qui concerne le Phénobarbital. A noter un cas de tératogénèse sur sept malades enceintes (14,3 %)

49 Malades prennent de la Diphénylhydantoïne, soit 20 % des malades de cette catégorie ; parmi ces malades :

- 5 avaient un taux supérieur à 20 mg/l, soit 100 % des malades ayant eu cette concentration, tous ont eu des signes toxiques

- 28 avaient un taux compris entre 10 et 20 mg/l, soit 27,4 %.

- 16, enfin, un taux inférieur à 10 mg/l, soit 11 % des malades de cette catégorie.

L'apparition de signes toxiques avec la Diphénylhydantoïne semble donc liée à de fortes concentrations ; cette notion apporte un intérêt à la pratique de dosages plasmatiques chez les malades prenant cette drogue d'autant plus qu'une mauvaise corrélation taux-dose en rend délicate l'adaptation de la posologie dans la polychimiothérapie

dépassant deux drogues.

36 malades sous Carbamazépine ont présenté des signes de toxicité (17 %).

5, avaient un taux plasmatique supérieur à 5 mg/l soit 6,6 % des malades dans cette catégorie.

10, ont un taux inférieur à 4 mg/L, soit 16,1 %.

Il s'agit donc vraisemblablement de signes toxiques dus aux autres drogues consommées en association.

Enfin, deux malades sous Valproate ont présenté des signes toxiques à type de syndrome cérébelleux et d'éruption cutanée alors que leurs taux plasmatiques se situaient entre 30 et 60 mg/l, soit 5 % des malades de cette catégorie.

II - EVOLUTION DES TRAITEMENTS AU COURS DES CONSULTATIONS SUIVANTES.

II - EVOLUTION DES TRAITEMENTS AU COURS DES CONSULTATIONS SUIVANTES

A - Généralités ; indications des dosages

1/ Fréquence de consultation des malades

Les malades étudiés dans ce travail, sont des malades suivis en ambulatoire venant au Service d'E.E.G. pour consulter leur médecin et se faire pratiquer une prise de sang pour le dosage du ou des médicaments qu'ils consomment. Au niveau du service d'E.E.G., un malade sur cinq environ, a fait, ainsi, l'objet d'un dosage.

Au cours des deux années de surveillance, 840 dosages ont été ainsi pratiqués, dont 615 à la première consultation soit 73 % des dosages. Le nombre de malades ayant subi d'autres dosages est donc relativement réduit, en effet :

474 malades soit 77 % de la population étudiée, n'ont eu qu'un unique dosage pendant les 2 ans correspondant à la durée de cette étude.

95 ont eu deux dosages, soit la moyenne d'un dosage par an (15 %)

29 ont été dosés trois fois seulement, soit 4,7 %.

10 malades ont été dosés quatre fois, soit 1,6 %

5 malades plus de quatre fois, soit 0,8 %

Le nombre de dosages pratiqués en deux ans est donc faible et s'élève à 1,365 dosage par malade :

- 1,32 dans le sexe masculin

- 1,36 dans le sexe féminin

2/ Fréquence des dosages

L'indication normale de la pratique de dosages sanguins des drogues administrées est en principe l'absence d'efficacité du traitement prescrit, en effet : (tableau 93)

Le nombre de dosages pratiqués sur deux ans chez les malades concernés est de :

- 1,38 dosages / malade pour l'ensemble

- 1,48 dans un traitement inactif

- 1,35 dans un traitement efficace

QUALITE DU TRAITEMENT	N° MALADES	N° DOSAGES	DOSAGES / MALADES
EFFICACE	255	345	1,35
INACTIF	146	216	1,48
NOCIF	1	2	2,00
INAPPRECIABLE	130	171	1,31
EFFETS SECONDAIRES	166	224	1,43
TOXICITE	64	88	1,37

Tableau 93 : Effets du traitement et nombre de dosages pratiqués.

NOTION DE FREQUENCE	N° MALADES	N° DOSAGES	DOSAGES / MALADES
FREQUENCE CONNUE	347	506	1,45
CRISES RARES	132	171	1,29
CRISE UNIQUE	26	33	1,17
" NE SAIT PAS "	35	40	1,14
TOTAL	542	750	1,38

Tableau 94 : Notion de fréquence critique et nombre de dosages.

UNITE DE FREQUENCE	N° MALADES	N° DOSAGES	DOSAGES / MALADES
FREQUENCE / AN	106	140	1,32
FREQUENCE / MOIS	116	175	1,50
FREQUENCE / SEMAINE	55	81	1,47
FREQUENCE / JOUR	82	127	1,54
TOTAL	359	523	1,45

Tableau 95 : Importance de la fréquence critique et nombre de dosages.

FREQUENCE CRIT.	N° MALADES	N° DOSAGES	DOSAGES / MALADES
AMELIOREE	118	177	1,50
AUGMENTEE	62	115	1,40
INCHANGEES	130	190	1,46
DISPARITION	123	150	1,21
TOTAL	453	632	1,39

Tableau 96 : Relation entre l'évolution de la fréquence critique et le nombre de dosages.

Il s'agit essentiellement de malades (tableaux 94 - 95 - 96) :

- dont la fréquence est élevée, mensuelle ou journalière
- enfin dont la fréquence est inchangée ou augmentée malgré le traitement, ou bien dont l'amélioration s'accompagne d'effets secondaires.

Les malades ayant ressenti des effets secondaires sont ceux chez qui les dosages ont été les plus fréquents ; ces malades consultant plus facilement du fait des retentissements directs de ces effets indésirables sur leurs activités professionnelles et sociales.

Enfin, les malades présentant des signes d'intoxications médicamenteuses plus ou moins graves sont également contraints à une plus grande fréquence de consultations.

2-1) Influence de la nature des crises

Nous avons constaté dans la première partie de cette étude, l'influence essentielle de la nature de l'épilepsie sur la qualité du traitement administré, en effet : (tableau 97)

Le nombre de dosages par type de crise s'élève à 1.40, dans l'ensemble des crises présentées par la population d'épileptiques.

* La fréquence de dosages devient, en effet, égale à :
.....

- 1,36 dosages/ crise dans les épilepsies généralisées
- 1,41 dosages/ crise dans les épilepsies partielles, plus réfractaires aux traitements.

* Parmi les crises généralisées :
.....

- les crises tonico-cloniques ont été peu dosées
 - les myoclonies, les moins dosées
 - les absences "petit mal" complexes, le plus souvent dosées
- Ceci est lié à la mauvaise réponse de ces crises au traitement.

* Parmi les crises partielles :
.....

Les crises sensitives ont été relativement peu dosées malgré leur résistance au traitement et leur bonne fréquence de consultation ; ceci est probablement en relation avec leur faible fréquence critique.

CRISES	MALADES SUIVIS		DOSAGE UNIT. UE		TOTALITE DOSAGES		DOS./ MAL. R
	N	%	N	%	N	%	
Cr. généralisées tonico-cloniques	242	33,9	195	74,1	336	33,5	1,39
Myoclonies	36	5,0			45	4,5	1,25
Cr. atoniques	10	1,4			13	1,3	1,30
Cr. ton. globales	5	0,7			8	0,8	1,60
Sd. de WEST	1	0,1			1	0,1	1,00
Absences simples	26	3,6	20	76,9	37	3,7	1,42
P. Mal complexe	41	5,7	26	63,4	64	6,4	1,56
CPE sensitives	42	5,9	28	68,3	58	5,8	1,38
CPE adv. / vocal.	87	12,2	69	79,3	119	11,8	1,36
CPE ton. / clon.	61	8,5	52	85,2	75	7,5	1,23
CPE sensorielles	25	3,5	14	56,0	39	3,9	1,56
Cr. partielles complexes	137	19,2	97	71,0	207	20,6	1,51
TOTAL	713	100,0	501	70,1	1003	100,0	1,40

Tableau 97 : Nombre de dosages en fonction de la nature des crises.

MEDICAMENTS UTILISES	NOMBRE DE MALADES	NOMBRE DE DOSAGES	RAPPORT
			DOSAGES PAR MALADES
PHENOBARBITAL	513	694	1,35
DIPHENYLHYDANTOINE	219	304	1,38
CARBAMAZEPINE	211	300	1,42
VALPROATE SODIQUE	129	162	1,25
TOTAL	1072	1460	1,36

Tableau 98 : Nombre de dosages rapporté aux quatre antiépileptiques majeurs.

- les épilepsies toniques/cloniques et adverbive/vocal., ont été les moins dosées ; ces épilepsies présentent en effet, une relativement bonne sensibilité au traitement.

- les épilepsies "sensorielles" sont fréquemment dosées, malgré une bonne sensibilité au traitement et une fréquence de consultation élevée. Ceci est vraisemblablement dû à l'apparition d'effets secondaires.

- enfin, les crises partielles complexes, malgré leur grande résistance au traitement, ont peu consulté et les dosages y sont peu nombreux. Ce type de malades est en effet difficile à suivre en ambulatoire du fait de la nature de ces crises et de leur manifestation particulière.

2-2) Dosages et modalités thérapeutiques

Tableau 99

Le nombre de malades chez qui on a obtenu des précisions quant à la formule thérapeutique prescrite, s'élève à 601 ; soit environ 98 % de la population totale.

Globalement, la fréquence des dosages augmente avec le nombre de drogues consommées. Cependant, certaines drogues, comme la Carbamazépine ont été plus fréquemment dosées en monochimiothérapie qu'en polychimiothérapie, en effet :

- La Carbamazépine est l'anticonvulsivant qui a été le plus dosé en monochimiothérapie comme en polychimiothérapie.

- Sa plus grande fréquence de dosage en monochimiothérapie concerne des malades venant consulter dans le service pour une adaptation des doses en fonction des taux plasmatiques mesurés.

- la Carbamazépine est, en effet, la drogue qui a été prescrite aux doses les plus basses, surtout en monochimiothérapie (Cf. tableau 83), et dont les taux mesurés lors de la première consultation sont également les plus faibles.

	NOMBRE DE MALADES		NOMBRE DE DOSAGES		N° dosages par malades
Modalité thérapeutiques	N	%	N	%	R
PB	140	66,7	161	62,1	1,15
DPH	23	10,9	32	12,3	1,39
CBZ	27	12,8	42	16,2	1,55
VPA	20	9,5	24	9,3	1,20
Total monothérapie	210	100,0	259	100,0	1,23
PB + DPH	139	42,5	191	41,1	1,37
PB + CBZ	115	35,2	171	36,8	1,49
PB + VPA	55	16,8	78	16,8	1,41
DPH + CBZ	5	1,5	7	1,5	1,40
DPH + VPA	4	1,2	8	1,7	2,00
CBZ + VPA	16	4,9	9	1,9	0,56
Total bithérapie	327	100,0	464	100,0	1,41
PB + DPH + CBZ	30	46,8	40	43,0	1,33
PB + DPH + VPA	16	25,0	22	23,6	1,37
PB + CBZ + VPA	16	25,0	27	29,0	1,69
DPH + CBZ + VPA	0	0,0	0	0,0	-
PB + DPH + CBZ + VPA	2	3,1	4	4,3	2,00
Total 3 AED ou plus	64	100,0	93	100,0	1,45
Total Traitements	601	-	816	-	1,35

Tableau 99 : Nombre de dosages et différentes modalités thérapeutiques.

- C'est enfin, un anticonvulsivant utilisé dans certaines formes de crises partielles (complexes) et dans le "petit mal" complexe ; ces crises, étant particulièrement réfractaires au traitement, sont à l'origine d'une augmentation de la fréquence des dosages chez ces malades.

Peu utilisée en monochimiothérapie, la Diphénylhydantoïne arrive après la Carbamazépine par sa fréquence de dosage et pour les mêmes raisons : la Diphénylhydantoïne est également prescrite à des doses infraliminaires.

Mais la fréquence des dosages est sensiblement identique en polychimiothérapie (1,38) où les taux sont effectivement bas, qu'en monochimiothérapie (1,39) où les taux plasmatiques obtenus sont relativement bien situés dans l'intervalle thérapeutique malgré des doses à peu près similaires.

Ceci montre que les dosages de Diphénylhydantoïne sont particulièrement intéressants en polychimiothérapie, d'autant plus que la corrélation taux-dose tend à disparaître avec son emploi en association polymédicamenteuse.

Enfin, les drogues les moins dosées au cours de cette période de deux ans, ont été le Phénobarbital et le Valproate de sodium.

Le Phénobarbital est, en effet, généralement prescrit à des doses satisfaisantes, aboutissant à l'obtention de taux bien situés dans l'intervalle thérapeutique théorique ; sa fréquence de dosage est particulièrement faible dans son emploi en monochimiothérapie où l'on a par ailleurs observé une bonne corrélation taux-dose et qui a l'avantage de ne pas introduire d'interactions médicamenteuses.

Le Valproate a été moins souvent dosé en monothérapie où l'on obtient des taux relativement satisfaisants malgré des doses le plus souvent infraliminaires et l'absence de corrélation taux-dose significative (mais effectif réduit) dans cette modalité de prescription.

La fréquence de dosage augmente en polychimiothérapie où l'on obtient en effet, des taux plutôt faibles malgré une tendance à l'augmentation des doses. Ces dosages sont donc particulièrement utiles dans cette modalité d'emploi du Valproate.

B - Taux plasmatiques obtenus après deux ans de consultation

La méthode d'étude utilisée dans ce travail, a eu l'inconvénient de ne pas pouvoir prendre en compte, ni quantifier les modifications de prescriptions médicamenteuses survenues au fur et à mesure des consultations.

D'autre part, un grand nombre de malades (plus de 70 %) n'ont pas fait l'objet d'autre dosage après la première consultation, au cours des deux années correspondant à cette étude.

Les modifications des données biologiques mesurées portent donc, sur un petit nombre de malades chez lesquels ont été effectués plusieurs dosages.

1/ Evolution des posologies (tableaux 100, 101, 102)

Dans l'ensemble des consultations, la posologie du Phénobarbital a été peu modifiée, voire diminuée ; le Phénobarbital a, en effet, été supprimé dans certains cas de toxicité, pour être remplacé par la Carbamazépine, ou a été diminué en raison de l'importance des taux observés lors du premier dosage.

La posologie a augmenté pour les trois autres médicaments :

- de façon notable pour la Diphénylhydantoïne et le Valproate de sodium.

- faiblement pour la Carbamazépine, dont les doses restent dans la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique conseillé.

Ainsi, au cours des consultations qui ont suivi le premier dosage :

- La dose de Phénobarbital a diminué chez les malades dont le traitement est efficace en raison des risques de surdosage observés au cours du premier dosage,

a augmenté chez les malades dont le traitement est inactif, mais de façon peu importante par rapport à la première consultation.

- La dose de Diphénylhydantoïne a :

- Augmenté dans les traitements efficaces où elle reste infra-

liminaire.

.Augmenté de façon notable dans les traitements inactifs et se situe bien dans l'intervalle thérapeutique. L'inefficacité du traitement relève alors plutôt de la nature réfractaire des crises présentées par les malades.

- La dose de Carbamazépine a augmenté :

Faiblement dans les traitements efficaces comme dans les traitements inactifs. Dans les deux cas, et notamment dans un traitement inactif, les posologies prescrites sont à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique conseillé.

- Enfin, les doses de Valproate de sodium ont augmenté de façon notable au cours des consultations, notamment dans les traitements inactifs, mais restent plutôt basses par rapport à l'intervalle thérapeutique conseillé.

2/ Evolution des taux plasmatiques après deux ans de consultations (tableau I03)

Dans l'ensemble des consultations, les taux plasmatiques obtenus après modifications des posologies, restent bas ; en effet,

- Les taux plasmatiques de phénobarbital sont diminués chez les malades dont le traitement était efficace à la première consultation, ils sont augmentés chez les malades réfractaires aux traitements. Ceci va donc dans le sens des modifications de posologies qui ont été effectuées du fait de l'existence d'une bonne corrélation taux-dose avec ce médicament.

- Les taux plasmatiques de Diphénylhydantoïne ont augmenté quelquefois la qualité du traitement suite à une augmentation des posologies et en raison d'une corrélation taux-dose satisfaisante avec ce médicament dans les principales modalités thérapeutiques utilisées (mono et loi thérapie).

Mais les taux restent infraliminaires dans les traitements qui étaient et qui restent inactifs.

POSOLOGIES (mg/kg/j.)	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES
Phénobarbital	2,60 +/- 1,21 N = 515	2,52 +/- 0,92 N = 179
Diphénylhydantoïne	2,79 +/- 1,28 N = 220	3,40 +/- 1,64 N = 84
Carbamazépine	9,30 +/- 4,11 N = 205	10,02 +/- 4,00 N = 95
Valproate	20,26 +/- 9,04 N = 122	24,31 +/- 8,71 N = 40
Total	1062	398

Tableau 100 Evolution des posologies au cours des consultations.

POSOLOGIES (mg/kg/j.)	TRAITEMENTS EFFICACES	
	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES
Phénobarbital	2,52 +/- 1,29 N = 255	2,31 +/- 0,35 N = 81
Phénytoïne	2,64 +/- 1,27 N = 114	2,87 +/- 1,16 N = 39
Carbamazépine	8,78 +/- 4,27 N = 97	9,74 +/- 3,48 N = 44
Valproate	19,57 +/- 7,62 N = 55	23,77 +/- 7,41 N = 14
Total	521	178

Tableau 101 Traitement efficace : Evolution des posologies au cours des consultations.

POSOLOGIES (mg/kg/j.)	TRAITEMENTS INACTIFS	
	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES
phénobarbital	2,70 +/- 1,15 N = 229	2,91 +/- 0,96 N = 90
phénytoïne	2,97 +/- 1,24 N = 108	4,32 +/- 2,15 N = 39
carbamazépine	9,86 +/- 4,13 N = 96	10,44 +/- 3,35 N = 50
valproate	20,08 +/- 9,73 N = 55	25,49 +/- 8,62 N = 32
Total	488	211

Tableau 102 Traitement inactif : Evolution des posologies au cours des consultations.

- Les taux de Carbamazépine suivent la même évolution que dans le cas de la Diphénylhydantoïne, malgré l'absence de corrélation taux-dose significative en monochimiothérapie.

Dans les traitements efficaces comme dans les traitements inefficaces, les taux de Carbamazépine restent plutôt bas par rapport à l'intervalle thérapeutique des concentrations, notamment dans les traitements restant inactifs où les taux plasmatiques observés sont inférieurs aux taux mesurés dans les traitements efficaces.

- les taux de Valproate de Sodium ont diminué dans les traitements qui étaient et qui restent efficaces, malgré une augmentation des posologies et ont augmenté de façon très notable chez les malades dont le traitement était inactif, aboutissant à un taux largement situé dans l'intervalle thérapeutique théorique des concentrations suite à une dose augmentée mais restant, au demeurant, plutôt basse.

Ces variations, plutôt paradoxales, s'expliquent par l'absence de corrélation taux-dose avec ce médicament dans son emploi en mono et en bithérapie.

Par ailleurs, l'inefficacité du traitement malgré l'obtention de taux plasmatiques très satisfaisants, fait intervenir la notion d'épilepsie rebelle et doit conduire à son remplacement par une autre drogue.

3/ Evolution du rapport taux-dose par kilogramme

Globalement, on n'observe pas de variations significatives du rapport taux-dose par kilogramme au cours des consultations. On notera, cependant qu'ils restent toujours situés à la limite inférieure de l'intervalle donné par la littérature. (Tableaux 104 - 105)

Tous inférieurs dans le sexe féminin par rapport à ceux mesurés dans le sexe masculin, au cours de la première consultation, les rapports taux-doses deviennent supérieurs dans le sexe féminin au cours des consultations suivantes pour le phénobarbital, la Carbamazépine et le Valproate mais de façon non significative.

Taux (mg/l)	TRAITEMENT EFFICACE		TRAITEMENT INACTIF	
	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES
PHENOBARBITAL	19,58 +/- 7,07 N = 67	18,40 +/- 5,55 N = 59	10,30 +/- 9,00 N = 24	11,35 +/- 9,48 N = 92
PHENYTOINE	8,39 +/- 4,74 N = 127	9,67 +/- 5,10 N = 14	8,85 +/- 4,60 N = 119	9,69 +/- 4,17 N = 42
CARBAMAZEPINE	4,59 +/- 4,10 N = 104	5,28 +/- 3,54 N = 25	4,81 +/- 3,61 N = 101	5,12 +/- 3,74 N = 48
VALPROATE	46,18 +/- 28,00 N = 44	47,70 +/- 27,00 N = 1	33,46 +/- 24,00 N = 40	54,7 +/- 52,2 N = 21
TOTAL	100	100	50%	0

Tableau 103 Evolution des taux plasmatiques au cours des consultations et qualité du traitement.

RAPPORT T/D (mg/l /mg/kg)	SEXE MASCULIN		SEXE FEMMIN	
	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES	PREMIERE CONSULTATION	CONSULTATIONS SUIVANTES
PHENOBARBITAL	9,57 +/- 7,34 N = 20	8,93 +/- 4,4 N = 101	8,56 +/- 4,79 N = 193	9,68 +/- 8,46 N = 77
PHENYTOINE	3,59 +/- 2,71 N = 141	3,62 +/- 2,51 N = 57	3,26 +/- 1,68 N = 73	3,22 +/- 2,42 N = 26
CARBAMAZEPINE	0,65 +/- 0,61 N = 113	0,51 +/- 0,28 N = 50	0,54 +/- 0,29 N = 83	0,56 +/- 0,37 N = 45
VALPROATE	2,60 +/- 1,68 N = 51	2,11 +/- 1,47 N = 15	2,38 +/- 1,45 N = 41	2,41 +/- 2,26 N = 16
TOTAL	344	166	390	164

Tableau 104 Evolution du rapport taux / dose par kg au cours des consultations.

QUALITE		PREMIERE CONSULTATION		DEUXIEME CONSULTATION		TROISIEME CONSULTATION		QUATRIEME CONSULTATION	
		N	R	N	R	N	R	N	R
PHENOBARBITAL	efficace	64	3,42 +/- 3,4	50	3,5 +/- 5,00	14	9,75 +/- 3,98	5	11,06 +/- 3,80
	inactif	227	3,1 +/- 7,17	8	2,11 +/- 1,71	10	8,96 +/- 3,10	6	9,84 +/- 4,51
PHENYTOINE	efficace	114	1,3 +/- 1,1	7	1,4 +/- 1,35	7	3,73 +/- 1,60	2	4,70 +/- 0,55
	inactif	107	1,1 +/- 3,10	7	1,35 +/- 3,10	7	3,14 +/- 1,91	1	3,20 -
CARBAMAZEPINE	efficace	35	0,60 +/- 0,54	20	0,6 +/- 0,12	7	0,58 +/- 0,16	5	0,49 +/- 0,21
	inactif	34	0,35 +/- 0,7	31	0,53 +/- 0,12	12	0,52 +/- 0,12	4	0,27 +/- 0,07
VALPROATE	efficace	1	0,81 +/- 0,87	9	3,11 +/- 2,72	1	0,62 -	1	0,21 -
	inactif	1	0,1 - 0,11	6	1,37 +/- 1,67	7	1,64 +/- 0,77	1	1,24 -

Tableau 105 Evolution du rapport taux / dose par kg et qualité du traitement au cours des quatre premières consultations.

III - CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE.

III/ CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Pendant les deux années correspondant à cette étude (1978-1979), 840 dosages ont été pratiqués chez les 615 malades décrits dans la première partie de ce travail.

Ce nombre, important en soi, ne représente cependant qu'environ 20 % du nombre de consultations totales pratiquées en deux ans dans le Service d'Electroencéphalographie de l'Hopital Neurologique de Lyon. Par ailleurs, moins de 30 % des malades ont fait l'objet d'autres dosages après la première consultation.

Quoiqu'il en soit, ces dosages ont permis de montrer :

1) Qu'il est difficile, dans le cas présent, d'établir un intervalle thérapeutique défini pour chaque drogue, en fonction de la nature des crises à traiter. En effet, les crises généralisées, dans l'ensemble mieux traitées par les anticonvulsivants, présentent cependant des taux plasmatiques de drogues le plus souvent infraliminaires ; les crises partielles, globalement plus réfractaires au traitement, restent mal traitées malgré une tendance à l'augmentation des taux plasmatiques d'anticonvulsivants dans cette catégorie de malades.

2) Que le Phénobarbital est mieux exploité et à doses plus élevées que les trois autres antiépileptiques majeurs qui restent sous-prescrits par rapport aux doses conseillées. Les dosages plasmatiques ont en effet mis en évidence l'insuffisance des concentrations de Phénytoïne, Carbamazépine et Valproate sodique, notamment dans leur emploi au sein d'associations polymédicamenteuses et surtout dans les traitements inefficaces même si les taux obtenus y sont supérieurs à ceux observés dans les traitements efficaces.

3) Que l'ajustement des doses est plus aisé en monochimiothérapie ou éventuellement dans les petites associations médicamenteuses ne dépassant pas deux anticonvulsivants majeurs. Au delà, on observe, en effet, une mauvaise corrélation taux-dose pouvant être à l'origine de surdosages (Phénobarbital) ou de la diminution notable des taux plasmatiques malgré de faibles variations de posologies (Phénytoïne, Carbamazépine, Valproate).

C O N C L U S I O N S

Cette étude vient confirmer l'intérêt des dosages plasmatiques des anticonvulsivants en thérapeutique antiépileptique.

Les dosages plasmatiques pratiqués dans une population de malades sélectionnés au préalable d'après un certain nombre de critères cliniques, ont permis d'obtenir des renseignements utiles quant aux actuelles modalités thérapeutiques d'utilisation des anticonvulsivants.

I/ L. PHENOBARBITAL

Parmi les quatre anticonvulsivants majeurs, le phénobarbital est le seul à être utilisé largement dans les posologies conseillées et donne lieu à des taux plasmatiques vérifiant les intervalles thérapeutiques statistiques.

Il existe une corrélation satisfaisante entre les taux plasmatiques obtenus et la dose administrée; Ceci en fait un médicament d'emploi facile en monochimiothérapie ou éventuellement associé à un autre anticonvulsivant.

Dans les associations médicamenteuses dépassant deux drogues, cette corrélation disparaît; La prévision du taux plasmatique de phénobarbital à partir de la dose administrée devient alors délicate et le risque de surdosage plus important, d'autant plus que la concentration tend à augmenter en polychimiothérapie suite à de fréquentes augmentations de posologies.

L'indication de la pratique de dosages plasmatiques semble donc intéressante dans cette circonstance en vue de l'adaptation des doses à administrer afin d'éviter l'apparition de signes d'intoxication.

II/ L. DIPHENYLHYDANTOÏNE

En ce qui concerne la diphenylhydantoïne, les doses administrées restent très basses en monochimiothérapie comme en polychimiothérapie et aboutissent à l'obtention de taux plasmatiques inférieurs à l'intervalle théorique des concentrations thérapeutiques.

.../...

D'autrepart, les dosages ont montré que le taux plasmatique de diphénylhydantoïne tend à diminuer dans les associations médicamenteuses sans variation notable des posologies prescrites (60 % de taux infraliminaires en polychimiothérapie). La relation taux / dose est satisfaisante lorsque la diphénylhydantoïne est utilisée en monochimiothérapie ou dans les associations réunissant deux médicaments anti-épileptiques ; au delà, la corrélation taux / dose disparaît et les dosages ont mis en évidence des concentrations insuffisantes pouvant atteindre jusqu'à 70 % des cas malgré l'absence de variations notables dans les doses administrées.

La pratique des dosages a donc révélé que la diphénylhydantoïne était dans l'ensemble prescrite de façon nettement insuffisante et qu'une augmentation des doses est facilement envisageable sous le contrôle des taux plasmatiques, en monochimiothérapie ou dans les polychimiothérapie ne comprenant que deux drogues antiépileptiques (cas le plus fréquent).

III/ LA CARBAMAZÉPINE

En ce qui concerne la carbamazépine, plus de 60 % des taux sont infraliminaires. Mais les concentrations plasmatiques sont relativement supérieures en monochimiothérapie à celles qui ont été observées en polychimiothérapie bien que les doses administrées y soient inférieures.

Cette notion est également vérifiée au sein même des différentes polychimiothérapies où les doses prescrites de carbamazépine augmentent avec le nombre d'associations médicamenteuses, alors que les concentrations plasmatiques auraient plutôt tendance à décroître.

Il existe donc une mauvaise corrélation taux / dose avec ce médicament. Les taux sont plus élevés en monochimiothérapie malgré des doses souvent moindres qu'en polychimiothérapie.

Les dosages ont ainsi permis de montrer la possibilité d'augmenter les doses de carbamazépine, notamment dans son utilisation au sein d'associations polymédicamenteuses.

IV/ LE VALPROATE DE SODIUM

Le valproate de sodium est un anticonvulsivant nettement mieux exploité en monochimiothérapie où l'on obtient des concentrations plasmatiques bien situées à l'intérieur de l'intervalle statistique thérapeutique, malgré des doses infraliminaires dans près de 60 % des cas et l'absence de corrélation taux / dose dans cette modalité de traitement.

En polychimiothérapie, les concentrations plasmatiques de valproate diminuent malgré une tendance à l'augmentation des posologies prescrites et malgré l'existence d'une corrélation taux / dose faiblement positive et statistiquement significative dans le cas de son emploi au sein d'une triple association médicamenteuse.

Les dosages plasmatiques effectués ont donc révélé une mauvaise maîtrise de l'emploi du valproate de sodium lorsqu'il est prescrit en association avec d'autres médicaments anticonvulsivants.

Cependant, l'interprétation des taux plasmatiques de ce médicament est parfois délicate en raison des importantes fluctuations nycthémérales liées à la cinétique particulières de cette drogue.

V/ CONCLUSION

En somme, la pratique de dosages plasmatiques a permis de montrer en ce qui concerne cette population de malades :

- Que les taux plasmatiques de médicaments ^s se rapprochent plus de la zone thérapeutique théorique en monochimiothérapie qu'en polychimiothérapie, bien que pour la carbamazépine et le valproate de sodium la corrélation taux / dose ne soit pas toujours significative.

.../...

- Que les taux plasmatiques des antiépileptiques, en dehors du phénobarbital, sont insuffisants en polythérapie malgré une tendance à l'augmentation des doses et l'existence d'une corrélation taux/dose satisfaisante dans les polychimiothérapies associant deux drogues.

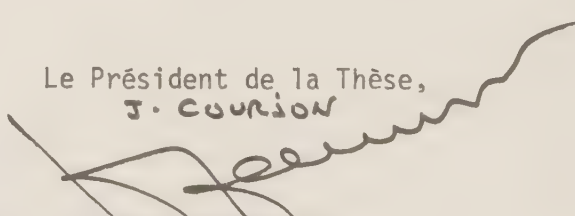
- Qu'il n'existe plus de corrélation taux/dose dans le cas de polythérapies associant plus de deux antiépileptiques ; il devient donc délicat, dans ces associations médicamenteuses, de prévoir les concentrations plasmatiques de drogues, à partir des doses administrées.

L'indication des dosages semble donc intéressante :

- Dans les monothérapies et les polythérapies associant deux drogues afin de permettre un ajustement des doses, notamment avec la diphénylhydantoïne et la carbamazépine.

- Enfin, dans les polychimiothérapies associant plus de deux antiépileptiques afin d'éviter les surdosages dans le cas du phénobarbital ou des taux insuffisants dans le cas de la diphénylhydantoïne et de la carbamazépine.

Le Président de la Thèse,
J. COURION



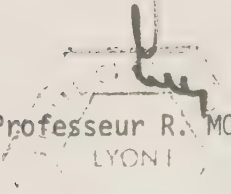
le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 16 NOV. 1981

Pour le Président de l'Université, le 1er
Vice Président, Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales,

Professeur R. MORNEX.

Professeur R. MORNEX.
LYON



BIBLIOGRAPHIE

A V E R T I S S E M E N T

Un certain nombre d'articles, notamment parmi ceux qui ont été cités dans l'HISTORIQUE, n'ont pas été consultés.

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALAJOUANINE, Th., RONDOT, P., LAPLAGNE, D., et CASTAIGNE, P. (1959): L'épilepsie tumorale, *Rev. Prat.*, 9, 1404-1415.
- 2- ANNEGERS, J.F., ELVEBACK, L.R., HAUSER, W.A., CURLAND, L.T. (1974): Do Anticonvulsants have a teratogenic effect ?, *Arch. Neurol.*, 31, 364.
- 3- BALCAR, V.J., PUMAIN, R., MARK, J., BORG, J., MANDEL, P. (1978): GABA-mediated inhibition in the epileptogenic focus, a process which may be involved in the mechanism of the Cobalt-induced epilepsy, *Brain Res.*, 154, 182-185.
- 4- BEST, W.R. (1963): Drug associated blood dyscrasias, *J.A.M.A.*, 185, 286-290.
- 5- BIANCHINI, J.R., MACARAE, P.V.J., LASAGNA, L., AZARNOFF, D.L., BRUNK, S.F., HUIDBERG, E.F., and OWEN, J.A. (1968): Drugs as etiologic factors in the Steven-Johnson Syndrom, *Am. J. Med.*, 44, 390-405.
- 6- BILTZ, H. (1908): Ueber die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Hamstoffen auf benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5,5 DPH, *Berl. Dtsch. Chem. Ges.*, 41, 1379.
- 7- BLOK, S. (1962): Trigeminal Neuralgia: Its treatment with a new anticonvulsant drug (G- 32883), *Lancet*, 1, 839-840.
- 8- BLOK, G.F., and GUELEN, P.J.M. (1977): The distribution of antiepileptic drugs between Serum, Saliva, and Cerebrospinal Fluid, in: *Antiepileptic Drug Monitoring* (Ed. Gardner-Thorpe), p. 287-297, Pittman Medical Publishing Co, Ltd, Kent.
- 9- BOGUE, J.Y., and CARRINGTON, H.C. (1953): The evaluation of MYSOLINE(R), a new anticonvulsant drug, *Brit. J. Pharmacol.*, 8, 230-235.
- 10- BOIVIN, P., GALAND, C., HADIN, and BLERY, M. (1970): Déficit en Glutathion Peroxydase érythrocytaire et anémie hémolytique médicamenteuse; une nouvelle observation, *Presse Méd.*, 78, 171.
- 11- BONDUELLE, M. (1964): Clinical Experiments With The Antiepileptic G - 32883 (TEGETOL): Results in 100 cases observed over a three years period. *Rev. Neurol.*, 110, 209-215.
- 12- BOSSI, L., AVANZINI, G., BATTINO, D. et Coll. (1979): Monitorage des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse; Signification cliniques des modifications des niveaux plasmatiques des médicaments antiépileptiques; Expérience clinique chez 30 malades. *Lyon Médical*, 242, 19, 597-603.
- 13- BOSSI, L., ASSAEL, B.M., AVANZINI, G., BATTINO, D., CACCALLO, M.L., CANGER, R., CONO, M.L., PIRAROTTI, G., DE GIAMBATISTA, M., FRANCESCHETTI, S., MARINI, A., PARDI, G., PORRO, M.G., ROVELI, V., SANJUAN, M., SOFFIENTINI, M.E., SPINA, S., and SPREAFICO, R. (1980): *Antiepileptic Therapy Advance in Drug Monitoring*, Edited by S.I. Johanessen et al., Raven Press, NEW-YORK.
- 14- BOUVARD, C. et Coll. (1974): L'épileptique et les autres, 1 Vol., 209 pages Sinep Edition, Villeurbanne, France.

- 15- BOWDLE, T.A., LEVY, R.H., and CUTLER, R.E. (1979): Effects of Carbamazepine on Valproic Acid clearance in normal man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25, 215.
- 16- BACHET-LEROUX, A., TREBECQUE, J., VAILLANT, C., DUBOIS, J. (1974): Microdosages du Phénobarbital et de la Diphenylhydantoïne dans le sang par chromatographie en phase gazeuse, *Ann. Biol. Clin.*, 32, 135.
- 17- BROWNE, T.R. (1976): Clonazepam : A review of a new anticonvulsant drug. *Arch. Neurol.*, 33, 326-332.
- 18- BROWNE, T.R. (1979): Clinical Pharmacology of Anticonvulsant Drugs. In: *Drug Therapy Review*, MILLER R R and GREENBLATT D J (Eds) , Vol. 2, New-York, Masson, pp. 469-493.
- 19- BRUNON, A.M., REVOL, M., et COURJON, J. - Antiépileptiques et contraception orale, *Ligue Française Contre l'Epilepsie*, Réunion de 1976.
- 20- BUCHANAN, R.A., and SHOLITON, L.J. (1972): Diphenylhydantoin : Interactions with other drugs in man. In: Woodbury, DE, Penry, JH, and Schmidt, RP (Eds): *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New-York, pp. 181-191.
- 21- CALUS, J.P., PAUL, D. (1972): Rhumatisme Gardénalique, *Rev. Prat.*, 22, 12, 1963.
- 22- CARRAZ, J.C., DARBON, M., LEBRETON, S., et BERIEL, H. (1964): Propriétés Pharmacodynamiques de l'Acide n-dipropylacétique et de ses dérivés, *Thérapie*, 19, 469-475.
- 23- CARRAZ, G., FAU, R., CHATEAU, R., and BONNIN, J. (1964): First clinical trials of the antiepileptic activity of n-dipropylacetic acid (sodium salt), *Ann. Med. Psychol.*, (PARIS), 122, 577-585.
- 24- CARRAZ, G., BERIEL, H., JAU-DUC, H., et LEBRETON, S. (1965): Approche dans la Pharmacodynamie biochimique de la structure di-n-propylacétique, *Thérapie*, 20, 419-426.
- 25- CENPAUD, B. (1979): Etude Pharmacocinétique des Antiépileptiques, *Le Progrès Médical*, 5, 153-157.
- 26- CEREGHINO, J.J. (1975): Serum Carbamazepin Concentration and Clinical Control, In: Penry JK and Daly DD (Eds): *Advances in Neurology*, 11, Raven Press, New-York pp. 309-330.
- 27- CHAIKEN, B.H., GOLDBERG, B.I., and SEGAL, J.P. (1958): DILANTIN(R) sensitivity. Report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis, *N. Engl. J. Med.*, 242, 897-899.
- 28- CHAUVEL, P. (1980): Aspects neurobiologiques des épilepsies et mode d'action des antiépileptiques, *L'Actualité en Neurobiologie*, 1, 98.
- 29- CHICHE, P., LARUELLE, P., BORGARD, J.P., CHASSANG, R.F., et DENIZEAU, J.P. (1973): Diphenylhydantoïne : Etude des concentrations plasmatiques obtenues par administration orale et de leurs effets antiarythmiques, *Coeur et Méd. Int.*, Tome XII, 4, 621-631.
- 30- KRISTENSEN, L.K., and SKOVSTED, L. (1969): Inhibition of Drug Metabolism by Chloramphenicol, *Lancet*, 2, 1397-1399.

- 31- CHRISTIANSEN, J. (1971): Assay of Drugs and their Metabolites in Capillary Blood, Scand. J. Clin. Lab. Inves., 27, Suppl. 118, 67.
- 32- CHRISTIANSEN, J., and DAN, K. (1975): Drug Interaction in Epileptic Patients. In: Schneider H, Janz D, Gardner-Thorpe C, et al. (Eds): Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs, Springer Verlag, New-York, New-York, pp. 197-200.
- 33- COLLOB, H., DUMAS, M., AYATS, H., VIRIEU, R., SIMON, M., et ROGER, J. (1970): Epidémiologie de l'épilepsie au Sénégal, Afr. J. Med. Sci., 1, 125-148.
- 34- COURJON, J., MIRIBEL, J., et FERRENO, E. (1962): Peut-on à l'heure actuelle préciser les indications et le mode d'administration de l'alpha-éthyl-alpha-méthyl-succinimide dans le traitement de l'épilepsie ?, Rev. Neurol., 106, 4, 394-401.
- 35- COURJON, J., BOSSI, L., CANO, J.P., DREYFUS-BRISAC, C., FISHER, C., GARREL, S., MAUGUIERE, F., MESDJIAN, Y., MORSELLI, P.L., PLASSE, J.C., REVOL, M., ROGER, J., et VAN DER KLEIJN, E. (1979): Place actuelle des dosages médicamenteux en pratique épileptologique, Lyon Médical, 242, 19, 607-609.
- 36- DALBY, M.A. (1980): Interaction Valproate-Carbamazépine, 12ième Symposium International sur l'Epilepsie, 6-10 Septembre 1980 (Publication LABAZ).
- 37- DAN, K., CHRISTIANSEN, J., MUNCK, O., MYGIND, K.I. (1979): Antiepileptic Drugs : Metabolism during Pregnancy, Clin. Pharmacokin., 4, 53-62.
- 38- DAVIES, E. (1964): Clinical Evaluation of a New Anticonvulsant, G 32863, Med. J. Aust., 1, 150-152.
- 39- DE GRAAF, A.S. (1974): Epidemiological Aspects of Epilepsy in Northern Norway, Epilepsia, 15, 291-299.
- 40- DE HAAS, A.M.L., and STOEL, L.K. (1960): Experience with Alpha-Ethyl-Alpha-Methyl-succinimide in the treatment of Epilepsy, Epilepsia, 1, 4-5, 502-511.
- 41- DICKINSON, R.G., HARLAND, R.C., LYNN, R.K., SMITH, W.B., and GERBER, W.N. (1979): Transmission of Valproic Acid (DEPAKINE) across the Placenta : Half life of the drug in mother and baby, Br. Clin. and Lab. Observ., The C.V. Mosby Co, pp. 832-835.
- 42- DILL, W.A., KAZENKO, A., WOLF, L.M., and GLAZKO, A.J. (1956): Studies on 5,5 Diphenylhydantoin (DILANTIN) in animals and man, J. Pharmacol. Exp. Ther., 118, 270-279.
- 43- DOMENJOZ, R.I. (1952): Nebenwirkungen der Antihistamine, International Congress for Allergy, pp. 494-510, Erst Zürich, 1951 (Kongressbericht).
- 44- DONALDSON, G.W.K., and GRAHAM, J.G. (1965): aplastic anemia following the administration of Tegretol, Br. J. Clin. Pract., 19, 199.
- 45- DONGIER, M.S., GASTAUT, H., et ROGER, J. (1961): Essai d'un nouvel antiépileptique, (PM 671, alpha-éthyl-alpha-méthylsuccinimide) chez l'enfant, Rev. Neurol., 104, 5, 441-446.
- 46- DOUGLAS, H. (1966): Haemorrhage in the Newborn, Lancet, 1, 816-817.
- 47- DRAVET, C., MESDJIAN, E., CENAUD, B., et ROGER, J. (1977): Interaction Carbamazépine Trioléandomycine, une nouvelle interaction médicamenteuse ?, Nlle. Pr. Méd., 6, 467.

- 48- DRIESSEN, O., VAN DER VELDE, A.E., HOFFMEIER, R.J., (1980): Practical and theoretical aspects of Phenytoin administration, II, Prediction of Plasma Concentration, *Eur. Neurol.*, 19, 103-114.
- 49- ENGELMEIER, K.P. (1960): Clinical trial of anticonvulsants, particularly OSPOLOT (R), *Dtsch. Med. Wschr.*, 85, 2207-2211.
- 50- ESPIR, A.L.E., BENTON, P., WILL, E., HAYES, J., and WALKER, G. (1976): Sodium Valproate (EPILIM), some clinical and pharmacological aspects, In: LEGG (Ed), *Clinical and Pharmacological Aspects of Sodium Valproate (EPILIM) in the Treatment of Epilepsy*, pp. 145-151, (MCS Consultants, Turnbridge Wells 1976).
- 51- FERRANDES, P., and EYMARD, P. (1973): Méthode rapide d'analyse quantitative du Dipropylacétate de Sodium dans le sérum et le plasma. *Ann. Pharm. Fr.*, 31, 279-282.
- 52- FERRANDES, B., COHEN ADDAD, C., BENOIT GUYOD, J.L., et EYMARD, P. (1974): Etude cristallographique de la structure du DPA (GRENOBLE), *Biochem. Pharmacol.*, 23, 3363.
- 53- FLEKNER, J.H., and HARTMANN, R.C. (1960): Megaloblastic Anemia associated with Anticonvulsant Drugs, *Am. J. Med.*, 28, 386-396.
- 54- FRANE, B., (1971): Hypocalcemia and Osteomalacia associated with Anticonvulsant Therapy, *Ann. Intern. Med.*, 74, 294-295.
- 55- GANSTORP, I. (1972): A Clinical Trial of Tegretol in Children with severe Epilepsy, *Epilepsia*, 13, 819-828.
- 56- GASTAUT, H., and REGIS, H. (1961): ON the subject of LENNOX's "akinetik" Petit Mal, *Epilepsia*, 2, 298-305.
- 57- GASTAUT, H., NAUDET, R., POINE, R., and TASSINARI, R. (1965): Treatment of Status Epilepticus with Diazepam, *Epilepsia*, 6, 167-182.
- 58- GASTAUT, H. (1969): Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures, *Epilepsia*, 10, Suppl. 2, 13 (ou *ibid.*, 11, 102-103, 1970).
- 59- GASTAUT, H., GASTAUT, J.L., GONCALVES SILVA, G.E., et FERNANDEZ SANCHEZ, G.R. (1975): Relation Frequency of Different Types of Epilepsy : A study employing the Classification of the International League against Epilepsy, *Epilepsia*, 14, 457-461.

- 60- GASTAUT, H., GASTAUT, J.L., REGIS, H., et MICHEL, B. (1977): L'apport de la tomographie assistée par ordinateur au diagnostic étiologique des épilepsies
Rev. EEG. Neurophysiol., 7, 423-442.
- 61- GAYFORD, J.J., and REDPATH, T.H. (1969): The side effects of Carbamazepine,
Proc. Roy. Soc. Med., 6, 615-616.
- 62- GERMANO, G., and SCHOLER, Y. (1966): Erythroblastopénie non mégalo-cytaire et sensible à l'acide folique chez une épileptique, Acta Haematol., 39, 159.
- 63- GHATAK, H.R., SANTOSO, R.A., and Mc KINNEY, W.M. (1976): Cerebellar Degeneration following long term Phenytoin therapy., Neurology (Minneapolis), 26, 818-820.
- 64- GIBSON, I.I.J.M. (1966): Barbiturate Delirium, Practitioner, 197, 345-347.
- 65- GLASER, G.H. (1972): Diphenylhydantoin : TOXICITY, In : Woodbury, D.M., Penry, J.K., and Schmidt, R.P. (Eds) : Antiepileptic Drugs, Raven Press, New-York, New-York, pp. 219-226.
- 66- GOLDENSOHN, E.S., HARDIE, J., and BONEA, E.D. (1962) : Ethosuximide in the treatment of Epilepsy, J.A.M.A., 180, 10, 840-842.
- 67- GRAI, L., WULF, K., RASMUSSEN, K.E., et al. (1977) : SODIUM VALPROATE : A controlled clinical trial including monitoring of drug levels, Epilepsia, 1977, 18, 141-148.
- 68- GRUNZIT, O.L., (1939) : Sodium Diphenylhydantoinate ; Pharmacologic and histologic studies, Arch. Pathol., 28, 761-762.
- 69- GUDHUSON, G. (1966) : Epilepsy in Iceland : A clinical and epidemiological investigation, Acta Neurol. scand., 43, Suppl. 25, 2, 224.
- 70- GUGLER, R., EICHELBAUM, M., SCHELL, A., FROESCHER, W., KIEFFER, H., SCHULZ, H.U., and MULLER, G. (1979) : The Disposition of Valproic Acid, Wodadibof, IV, Raven Press, New-York.

- 68- GRUZIT, O.M. (1959): Sodium diphenylhydantoinate. Pharmacologic and histologic studies. Arch. Pathol., 28, 761-762.
- 69- GUDMUNDSSON, G. (1966): Epilepsy in Iceland: A clinical and epidemiological investigation. Acta Neurol. Scand., 43, Suppl., 25, 2, 224.
- 70- GUGLER, R., EICHELBAUM, R., SCHELL, A., FROESCHER, W., KIEFER, H., SCHULZ, H.U., and MULLER, G. (1979): The disposition of Valproic acid. Wodadibof IV, Raven Press New-York.
- 71- GUNTELBERG, E. (1964): Treatment of Epilepsy with a new Drug, G- 32883. Ugeskr. Laeg., 126, 59, 1326-1329.
- 72- HANDLEY, R., and STEWART, A.S.R. (1952): MYSOLINE (R): A new anticonvulsant drug in the treatment of epilepsy. Lancet, 262, 742-744.
- 73- HALPERN, L.M., JULIEN, R.M. (1972): Augmentation of cerebellar Purkinje Cells discharge rate after diphenylhydantoin. Epilepsia, 13, 377-385.
- 74- HANSEN, J.M., KRISTENSEN, M., SKOVSTED, L., and CHRISTENSEN, L.K. (1966): Dicoumarol induced diphenylhydantoin intoxication. Lancet, 2, 265.
- 75- HANSEN, J.M., KRISTENSEN, M., and SKOVSTED, L. (1968): Sulthiame (Ospolot R) as inhibitor of diphenylhydantoin metabolism. Epilepsia, 9, 17-22.
- 76- HANSEN, J.M., SIERSBOECK-NIELSEN, K., and SKOVSTED, L. (1971): Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther., 12, 539-543.
- 77- HARA, T., INAMI, K., and KANEKO, T. (1976): The effect of Clonazepam on plasma diphenylhydantoin level in epileptic patients. In: Janz D (Ed): Epileptology: Proceedings of the seventh international symposium on epilepsy, Thieme, Stuttgart, Germany, pp. 152.
- 78- HAUPTMANN, A. (1912): Luminal bei Epilepsie. Münch. Med. Wochenschr., 59, 1907-1909.
- 79- HAUSER, W.A., and KURLAND, L.T. (1975): The Epidemiology of Epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967, Epilepsia, 16, 1-66.
- 80- HARINASUTA, U., and ZIMMERMAN, H.J. (1968): Diphenylhydantoin Sodium Hepatitis J.A.M.A., 203, 1015-1018.
- 81- HEINEMANN, U., LUX, H.D., and GUTNICK, M.J. (1977): Extracellular free calcium and potassium during paroxysmal activity in the cerebral cortex of the cat. Exp. Brain Res., 27, 237-243.
- 82- HELFERICH, B., and KLEB, K.G. (1960): N-aryl-Sultame, I, Liebigs Ann. Chem., 635, 91-96.
- 83- HOBSON, Q.J.G., SELWYN, J.G., and MOLLIN, D.L. (1956): Megaloblastic anemia due to barbiturates. Lancet, 2, 1079-1081.
- 84- HOFFBRAND, A.V., and NECHELES, T.F. (1968): Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin, Lancet, 2, 528-530.

- 85- HUISMAN, J.W. (1966): The estimation of some important anticonvulsant drugs in serum. *Clin. Chim. Acta*, 13, 323-328.
- 86- JAEKEN, J., CORBEEL, L., CASAEER, P., et al. (1977): Dipropylacetate (Valproate) and glycin metabolism. *Lancet*, 2, 617.
- 87- JANZ, D., and FUCHS, U. (1964), *Dtsch. Med. Wschr.*, 89, 241.
- 88- JANZ, D., and FUCHS, U. (1964): Are antiepileptic drugs harmful when given during pregnancy ? *Ger. Med. Mon.*, 9, 20-22.
- 89- JEAUVONS, P.M., and CLARK, J.E. (1974): Sodium Valproate in the Treatment of Epilepsy. *Br. Med. J.*, 2, 584-586.
- 90- JOHANNESSEN, S.I., and STRANDJORD, R.E. (1973): Concentration of Carbamazepine, (Tegretol) in serum and in cerebrospinal fluid in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 14, 373-379.
- 91- JONGMANS, J.W.M., (1964): Report of the antiepileptic action of Tegretol (R). *Epilepsia*, 5, 74-82.
- 92- JULIEN, R.M., and HOLLISTER, R.P. (1975): Carbamazepine: Mechanism of action In: Penry JK and Daly DD (Eds): *Complex Partial Seizure and Their Treatment. Advances in Neurology*, Vol. 11, Raven Press, Publishers, New-York, pp. 263-277.
- 93- KAHN, S.B., LISCHNER, H., BAKER, L., and WILLIAMS, W.J. (1963): Megaloblastic Anaemia associated with the ingestion of Phenobarbitone and Primidone, *Pediatrics*, 32, 376-383.
- 94- KIORBOE, E. (1966): Phenytoin intoxication during treatment with Antabuse (Disulfiram). *Epilepsia*, 7, 246-249.
- 95- KNIGHT, A.H., and RHIND, E.G. (1975): Epilepsy and Pregnancy: A study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia*, 16, 99-110.
- 96- KRUEGER, H.J. (1964): Clinical contribution to the therapy of epilepsy using an azepine derivative. *Med. Welt*, 1, 1407-1413.
- 97- KURTZKE, J.F. (1961): Leukopenia with Diphenylhydantoin. *J. Nerv. Ment. Dis.* 132, 339-343.
- 98- KUTT, H., WINTERS, W., SCHEUMAN, R., and Mc DOWELL, F. (1964): Diphenylhydantoin and Phenobarbitone Toxicity. *Arch. Neurol.*, 11, 649.
- 99- KUTT, H., WINTERS, W., and Mc DOWELL, F. (1966): Depression of parahydroxylation of diphenylhydantoin by antituberculosis chemotherapy. *Neurology (Minneapolis)* 16, 594-602.
- 100- KUTT, H., and Mc DOWELL, F. (1968): Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium. *J.A.M.A.*, 203, 969-972.
- 101- KUTT, H., BRENNAN, R., DEHEJIA, I., and VEREBELY, K. (1970): Diphenylhydantoin intoxication. A complication of isoniazid therapy. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 101, 377-384.
- 102- KUTT, H. (1971): Biochemical and genetic factors regulating Dilantin (R) metabolism in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 179, 704-722.

- 103- KUTT,H. (1975): Interaction of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 16, 343.
- 104- LANCE,J.W., and ANTHONY,M. (1977): The anticonvulsant action of sodium Valproate (Epilim) in 100 patients with various forms of epilepsy. *Med. J. Aust.*, 1, 911.
- 105- LANDER,O.K.,EDWARDS,V.E.,EADIE,M.J. and TYRER,J.H. (1977): Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. *Neurology*, 27, 128-131.
- 106- LARSEN,L.E.,WENDELBOE,J., and BOHN,L. (1969): Determination of carbamazepine by gaschromatography. *Scand. J. Clin. Lab. Inves.*, 24,Suppl., 110, 35.
- 107- LEBRETON,S.,CARRAZ,G.,MEUNIER,H., et BERIEL,H. (1964): Propriétés pharmacodynamique de l'acide n-dipropylacétique, II, Propriétés antiépileptiques. *Thérapie*, 19, 451-456.
- 108- LEBRETON,S.,CARRAZ,G.,BERIEL,H., et MEUNIER,H. (1964): Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique, III,. *Thérapie*, 19, 457-467.
- 109- LEE,S.L.,RIVERS,I., and SIEGEL,M. (1964): Activation of systemic lupus erythematosus by drugs. *Arch. Intern. Med.*, 117, 620-625.
- 110- LERMAN,P., and KURTZ-EPHRAIM,S. (1974): Carbamazepine: Sole anticonvulsant for focal epilepsy in childhood. *Epilepsia*, 15, 229-234.
- 111- LIVINGSTON,S.,BERMAN,W., and PAULI,L.L. (1973): Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet*, 2, 1265.
- 112- LIVINGSTON,S.,PAULI,L.L., and BERMAN,W. (1974): Carbamazepine (Tegretol) in epilepsy: Nine years follow up study with special emphasis on untoward reactions, *Dis. Nerv. Syst.*, 35, 103-107.
- 113- LOISEAU,P.,COHADON,S. , et COHADON,M. (1964): Résultats du traitement de certaines épilepsies de type "petit mal" par l'alpha-éthyl-alpha-méthyl-succinimide (Zarontin). *Rev. Neur.*, 110, 201-207.
- 114- LOISEAU,P.,BRACHET,A.,HENRY,P. (1975): Dosage du Phénobarbital sanguin chez 250 épileptiques. *Bordeaux Méd.*, 1, 27-38.
- 115- LOISEAU,P.,BRACHET,A.,HENRY,P., et STRUB,J.P. (1975): Réflexions sur 400 dosages de diphenylhydantoïne chez des épileptiques. *Bordeaux Méd.*, 8, 20, 2261-2267.
- 116- LOISEAU,P. (1976): Interactions entre médicaments antiépileptiques et anticoagulants. *Ligue Française Contre l'Epilepsie*, Réunion de 1976.
- 117- LOISEAU,P.,BRACHET-LIERMAIN,A.,HENRY,P. (1976): Détermination du taux salivaire du phénobarbital chez les épileptiques. *Nlle. Presse Méd.*, 5, 492.
- 118- LOISEAU,P.,JALLON,P.: *Les Epilepsies*, édité par Masson, Paris, New-York, Barcelone, Milan, 1979, pp. 243.
- 119- LOISEAU,P.,JALLON,P.: *Les Epilepsies*, édité par Masson, Paris, New-York, Barcelone, Milan, 1979, pp. 7.
- 120- LORGE,M. (1963): Clinical experiences with Tegretol,G- 32883, a new antiepileptic with a special influence on epileptic character changes. *Schweiz. Med. Wschr.*, 93, 1042.

- 121- LOSSIUS, H.M. (1961): Experience with a new anticonvulsant of the succinimid group, Zarontin (R). *Acta Psych. and Neurol. Scand.*, 36, 200-208.
- 122- LOUBIER, D. (1974): Le syndrome de Lennox-Gastaut, modalités évolutives, Thèse Doct. Méd., Marseille, 279 pages.
- 123- LOUS, P. (1954): Plasma levels and urinary excretion of three barbituric acids, after oral administration to man. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 10, 147-165.
- 124- LOUS, P. (1954): Blood serum and cerebrospinal fluid levels and renal clearance of phenemal in treated epileptics. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh)*, 10, 166-177.
- 125- LUNDE, P.K.M., RANE, A., YAFFE, S.J., LUND, L., and SJOQVIST, F. (1970): Plasma protein binding of diphenylhydantoin in man: Interaction with other drugs and the effect of temperature and plasma dilution. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 11, 844-855.
- 126- MANDEL, P., MAITRE, M., CIESELSKI, L., CASH, C., et SIMLER, S. (1980): Mécanisme de l'action antiépileptique du DPA. 12ième Symposium International sur l'épilepsie, Copenhague, Septembre 1980.
- 127- MANN, P., ECKERT, T., TYRER, J.H., and SUTHERLAND, J.M. (1967): Treatment of temporal lobe epilepsy with Sulthiame (Ospolot R): A follow-up study. *Med. J. Aust.*, 2, 729-731.
- 128- MATSUMOTO, H., AJMONE MARSAN, C. (1964): Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp. Neurol.*, 9, 286-304.
- 129- MATSUMOTO, H., AJMONE MARSAN, C. (1964): Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Ictal manifestations., *Exp. Neurol.*, 9, 305-326.
- 130- MATTSON, R.H., CRAMER, J.A., WILLIAMSON, P.D., and NOVELLY, R.A. (1978): Valproic acid in epilepsy: Clinical and pharmacological effects., *Ann. Neurol.*, 3, 20-25.
- 131- MAUGUIERE, F., and KARLIN, R. (1974): Perturbation du métabolisme des folates au cours des traitements anticonvulsivants. Rôle éventuel de la conversion des tétrahydrofolates en N5-méthyl-THF., *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 4, 175-188.
- 132- MAUGUIERE, F. (1979): Antifolate effects of anticonvulsant drugs in man and epileptogenic properties of folate derivatives in cat: A clinical and experimental approach., *Folic Acid in Neurology, Psychiatry and Internal Medicine*. MI Botez and EH Reynolds (Ed), Raven Press, New-York, 1979.
- 133- MAYNERT, E.W., and KUSEK, J.C. (1980): Phenobarbital: Chemical and biophysical effects, in: *Antiepileptic Drugs: Mechanism of Action*, edited by GH Glaser, JK Penry, and DM Woodbury, Raven Press, New-York, 1980, pp. 541-552.
- 134- MEINARDI, H., and STOEL, M.K. (1974): Side effects of antiepileptic drugs, in: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 15, edited by PJ Vinken, and GV Bruyn, North Holland, Amsterdam, pp. 705-738.

- 135- MELCHIOR, J.C., SVENSMARK, O., and TROLLE, D. (1967): Plasma Transfer of Phenobarbitone in Epileptic Woman and Elimination in Newborn, *Lancet*, 2, 860.
- 136- MERRIT, H.H., and PUTMAN, T.J. (1938): A new serie of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals, *Arch. Neurol. Psychiatry*, 39, 1003-1015.
- 137- MERRIT, H.H., and PUTMAN, T.J. (1938): Sodium Diphenylhydantoinate in the Treatment of Convulsive Disorders, *J.A.M.A.*, 111, 1068.
- 138- MERRIT, H.H., and PUTMAN, T.J. (1939): Sodium Diphenylhydantoinate in the Treatment of convulsive Seizures ; Toxic Symptoms and their Prevention, *Arch. Neurol. Psy.*, 42, 1055-1058.
- 139- MEUNIER, H., CARIAZ, G., MEUNIER, Y., EYLAUD, P., and AIMARD, M. (1965): Propriétés Pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique; I, Propriétés Antiépileptiques, *Thérapie*, 18, 435-438.
- 140- MICHEL, G., BLOINDEAU, H., et PROST, H. (1979): Dosage des antiépileptiques par chromatographie en phase gazeuse dans un laboratoire non spécialisé, *Lyon Méd.*, 242, 19, 555-559 (15 XII 1979).
- 141- MILLAR, J.H.D., NEVIN, N.C. (1973): Congenital Malformations and Anticonvulsant Drugs, *Lancet*, 1, 328.
- 142- MILLER, C.A., SCHOLL, H.I., and LONG, L.M. (1951): A nticonvulsants. II. A study of N-R, alpha 1,beta-substituted succinimides, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5606-5610.
- 143- MILLMAN, C.G., (1939): Report on five years' use of Prominal as routine Tratment for Epilepsy, *J. Ment. Sci.*, 85, 971-975.
- 144- MONTASTRUC, J.L., COTONAT, J., et RASCOL, A. (1980): Potentialisation des effets du Phénobarbital par le Dipropylacétate de Sodium. *Nlle. Presse Méd.*, 9, 33, 2350.
- 145- MONTOURIS, G.D., FENICHEL, G.M., and Mc LAIN, L.W. (1979): The Pregnant Epileptic ; A Review and Recommandations, *Arch. Neurol.*, 36, 601-603.
- 146- MORREL, F., BRADLEY, W., and PTASHNE, M. (1959): Effects of drugs on discharge characteristics of chronic epileptogenic lesions, *Neurology*, (MINNEAP.), 9, 492-498.
- 147- MORSELLI, P.L., RIZZO, M., and GARATTINI, S. (1971): Interactions between Phenobarbital and Diphenylhydantoine in animals and epileptic patients, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 179, 88-107.
- 148- MORSELLI, P.L., GERNA, M., and GARATTINI, S. (1971): Carbamazepine Plasma and Tissues Levels in the Rat, *Biochem. Pharmacol.*, 20, 2043-2047.
- 149- MORSELLI, P.L., (1979): Niveaux sériques et Pharmacocinétique des Anti-convulsivants dans le Traitement des Troubles épileptiques, *Lyon Médical*, 242, 19, 567-574.

- 150- MORSELLI, P.L., GERMA, E., DE MAIO, D., ZANDA, G., VIANI, F., and GARATINI, S. (1974): Pharmacokinetic studies on Carbamazepine in volunteers and in epileptic patients. In: Clin. Pharmacol. of Antiepileptic Drugs, edited by SCHNEIDER H., Springer Verlag, Berlin.
- 151- NAKANE, Y., OKUMA, T., TAKAHASHI, R., et al. (1980): Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs. A report of a collaborative group in Japan. Dept. Neuropsychiat., Nagasaki Univ. Sch. Med., Epilepsia, 21 / 6, 663-680.
- 152- NANDA, R.N., KESCH, H.J., LAMBIE, D. et al. (1976): The effect of Clonazepam upon epilepsy control and plasma levels of other anticonvulsants. In: Janz D. (Ed): Epileptology : Proceedings of the 6th International Symposium, Thieme, Stuttgart, Germany, p. 145-151.
- 153- NELSON, K.L., and FORFAR, J.O. (1971): Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities in the fetus, Br. Med. J., 1, 523-527.
- 154- ODAR-CEDERLOF, I., and BORGA, O. (1976 b): Impaired Protein Binding of Phenytoin in Uremia and Displacement Effects of Salicylic Acid, Clin. Pharmacol. and Ther., 20, 36-47.
- 155- OLESEN, O.V. (1965): Determination by Thin Layer Chromatography of Phenytoin Serum in the presence of Barbiturates and other antiepileptic and various drugs, Acta Pharmacol. Toxicol., (Kbh), 23, 41-48.
- 156- OLESEN, O.V. (1966): Disulfiram (ANTABUSE R) as inhibitor of Phenytoin metabolism, Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh), 24, 317-322.
- 157- PAGE, L.C.... (1935): Prominal in Epilepsy (Clinical Memoranda), Br. Med. J., 1, 531.
- 158- PAKESH, E. (1963): Studies of a new Antiepileptic Drug, Wien Med. Wschr., 113, 794-796.
- 159- PATSALOS, P.N., and LASCELLES, P.T. (1977): Valproate may lower serum Phenytoin, Lancet, 1, 50-51.
- 160- PATSALOS, P.N., and LASCELLES, P.T. (1977): Effects of Sodium Valproate on plasma protein binding of Diphenylhydantoin, Journal of Neurology, Neurosurgery , and Psychiatry, 40, 570-574.
- 161- PECKER, J. (1967): L'épilepsie tardive et tumeurs cérébrales, L'Hopital, 109, 155.
- 162- PERUCCA, E. (1979): Clinical Consequences of Microsomal Enzyme Induction by Antiepileptic Drugs, J. Clin. Pharmacol. Ther., 1979.

- 163- PIPPENGER, C.E., and KUTT, H. (1978): Errors in Analysis of Antiepileptic Drugs, Quant. Anal. Inter., Pippenger CE, Kutt H, and Penry JK (Eds), Raven Press, New-York, New-York, pp. 199-208.
- 164- PLATT, G.L., and HINE, C.E. (1956): A method for the simultaneous Determination of Phenobarbital and Diphenylhydantoin in Blood, J. Lab. Clin. Med., 47, 649-657.
- 165- PRINCE, D.A. (1968): Inhibition in " epileptic " Neurons, Exp. Neurol., 21, 307-321.
- 166- RANE, A., et al. (1975) - Eur. J. Clin. Pharmacol., 8, 283.
- 167- Report (10th Annual) of the Registrar General, P.M. Stationery Office, Belfast, 1971.
- 168- RICHENS, A., SCOULAR, I.T., AHMED, S., et JORDAN, G.J. (1975): Pharmacocinétique et efficacité de l'EPILIM chez des patients recevant une thérapeutique de longue durée comprenant d'autres médicaments antiépileptiques. In: Aspects cliniques et pharmacologiques du Valproate de Sodium (DPA) dans le traitement de l'épilepsie, Congr. Univ. Nottingham, Sept. 1975, 84-94.
- 169- RICHENS, A., and HOUGHTON, G.W. (1975): Effect of Drug Therapy on the metabolism of Phenytoin. In: Schneider H, Janz D, Gardner-Thorpe C, et al. (Eds) : Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs, Springer-Verlag, New-York, New-York, pp. 87-96.
- 170- RICHENS, A. (1975): A Study of Pharmacokinetics of Diphenylhydantoin in epileptic Patients, Epilepsia, 16, 627-646.
- 171- RICHENS, A., SCOULAR, I.T., AHMED, S., and JORDAN, G.J. (1976), cf. (168).
- 172- RICHENS, A., and WARRINGTON, S. (1979): When should plasma drug levels be monitored ? Drugs, 17, 488-500.
- 173- RODIN, E.A. (1972): Medical and social Prognosis of Epilepsy, Epilepsia, 13, 121-131.
- 174- ROE, M.D., PODOSIN, R.L., and BLASCOVICS, M. (1975): Drug Interactions : Diazoxide and Diphenylhydantoin, Journal of Paediatrics, 87, 480-484.
- 175- ROGER, J., et MESDJIAN, E. (1979): Indications et Intérêt des dosages sanguins des médicaments antiépileptiques, Rev. Prat., 29, 59, 4495-4499.
- 176- ROHRBACH, Von P., (1950): Knochenmarksschädigung und Panhämatoctopenie durch Hydantoinkörper, Schw. Med. Wschr., 80, 337-340.
- 177- ROSEMAN, E. (1961): Dilantin (R) Toxicity. A Clinical and Electroencephalographic Study, Neurology (Minneapolis), 11, 912-921.
- 178- RUF, P., and SAUTER, R. (1977): Influence of Phenobarbital on the Serum Level of Phenytoin and Effect of Phenytoin on Primidone Metabolism. In: Penry JK (Ed): Epilepsy : The 8th International Symposium, Raven Press, New-York, New-York, pp. 147-150.
- 179- RYAN, G.M.S., and FORSHAW, J.W.B. (1955): Megaloblastic Anaemia due to Phenytoin Sodium, Br. Med. J., 2, 242-243.

- 180- SALOMON, H.M., and SCHROGIE, J.J. (1967): The effect of Phenyramidol on the metabolism of the Diphenylhydantoin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 8, 554-556.
- 181- SCHAIN, R.J., WARD, J.W., and GUTHRIE, D. (1977): Carbamazepine as Anticonvulsant in Children, *Neurology, (Minneapolis)*, 27, 476-480.
- 182- SCHINDLER, W. (1961): 5-H-dibenz(b,f)azepine, *Chem. Abstracts*, 55, 1671.
- 183- SCHMIDT, D., and KUPFERBERG, H.J. (1975): Diphenylhydantoin, Phenobarbital, and Primidone in Saliva, Plasma, and Cerebral Fluid, *EPILEPSIA*, 16, 755-741.
- 184- SCHNEIDER, H., VASSELLA, F., et KARBOWSKI, K. (1970): Le LEMMOX SYNDROME, *Europ. Neurol.*, 4, 298-300.
- 185- SCHNEIDER, H. (1975): Carbamazepine : The Influence of other Antiepileptic Drugs on its Serum Level, In: Schneider H, Janz D, Gardner-Thorpe, C, et al. (Eds): *Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs*, Springer-Verlag, New-York, New-York, pp. 189-196.
- 186- SCHNEIDER, H. (1975): Carbamazepine : An attempt to correlate serum levels with antiepileptic and side effects, In: Schneider H, Janz D, Gardner-Thorpe C, et al. (Eds): *Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs*, Springer-Verlag, New-York, New-York, 1975, pp. 151-158.
- 187- SCHOENPERLEN, C.B. (1947): Agranulocytosis due to Dilantin (R) sodium, *Manit. Med. Rev.*, 27, 687-688.
- 188- SHAIKH, R.A., NAUDA, R.N., LAMBIE, D.G., and JOHNSON, R.H. (1979): Comparative Trial of Valproate Sodium and Clonazepam in chronic Epilepsy, *Arch. Neurol.*, 36, 301-304.
- 189- SHAPIRO, S., HARTZ, S.C., SISKIND, V., MITCHELL, A.A., SLONE, D., ROSENBERG, L., MONSON, R.R., HEINOWERS, O.P., IDAPAAN-HEIKKILA, J., HARO, S., and SAXEN, L. (1976): Anticonvulsants and parental Epilepsy in the development of birth defects, *Lancet*, 1, 272.
- 190- SHERWIN, A.L., LOYD, J.S., BOCK, G.W., et al. (1974): Effect of Age, Sex, Obesity, and Pregnancy on Plasma Diphenylhydantoin Levels, *Epilepsia*, 15, 507-521 (Dec. 1974).
- 191- SHERWIN, A.L., and SOKOLOWSKI, C.D. (1975): Phenytoin and Phenobarbitone Levels in human Brain and Cerebrospinal Fluid, In: *Clin. Pharmacol. of Antiepileptic Drugs*, edited by Schneider H, Janz D, Gardner-Thorpe C, et al., Springer-Verlag, Berlin, pp. 274-280.
- 192- SIESE, G., BATT, A.M., GALTEAU, H.M., WEBER, M., and TRIDON, P. (1974): Interférences des Contraceptifs oraux et des Antiépileptiques sur les paramètres plasmatiques chez l'Homme, *Thérapie*, 29, 907-914.
- 193- SIMON, G.E., JATLOV, P.I., SELINGSON, H.T., and SELINGSON, D. (1971): Measurement of 5,5- diphenylhydantoin in blood, using thin layer chromatography, *Ann. J. Clin. Pathol.*, 55, 145-151.

- 194- SIMON, D., PENRY, J.K. (1975): Sodium Di-n-propylacetate (DPA) in the treatment of Epilepsy. A review, *Epilepsia*, 16, 549-573.
- 195- SHAW, A.S., and BRADY, G.O. (1961): Leucocytosis after diphenylhydantoin and Chlorothiazide Therapy, *Arch. Intern. Med.*, 108, 940-944.
- 196- SIMPSON, G.M., KUNZ, E., and WATTS, T.P.S. (1964): Behavioral and antiepileptic effects of an iminostilbene derivative, *Med. Welt*, 1, 1407-1415.
- 197- SMYTH, V.O.G. (1964): The Use of OSPOLOT (R) in temporal Epilepsy, *Epilepsia*, 5, 293-295.
- 198- SPECTOR, R.H., DAVIDOFF, R.A., and SCHWARZMAN, R.J. (1976): Phenytoin induced Ophthalmoplegia, *Neurology*, 26, 1031-1034.
- 199- STEIN-JOHNSON, J. (1970): Serious Side Effects of Use of Carbamazepine (Tegretol R), *T. Norsk. Jaegerforen*, 90, 1631.
- 200- SURIA, A., and KILLAM, E.K. (1980): Carbamazepine : Mechanism of Action, In: *Antiepileptic Drugs : Mechanism of Action*, edited by Glaser GH, Penry JK, and Woodbury DM, Raven Press, New-York, 1980, pp. 563-575.
- 201- SUTER, C., KLINGMAN, W.O. (1957): Seizure States and Pregnancy, *Neurology*, 7, 105-118.
- 202- SUTOR, A.H., JESDINSKY-BUSHER, C. (1974): Coagulation Changes caused by dipropylacetic acid, *Med. Welt*, 25, 447-449.
- 203- SWINYARD, A., and CASTELLION, A.W. (1966): Anticonvulsant Properties of some Benzodiazepines, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 151, 369-375.
- 204- TAKEDA, A. (1976): A Study on Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of Sodium Valproate, *Brain Develop.*, 1976, 8, 5, 401-408.
- 205- TCHICALOFF, M., and PENETTI, F. (1963): Therapeutic Results with a new Anti-epileptic, TEGRETOL (R), *Schweiz. Med. Wschr.*, 93, 1664-1669.
- 206- THEOBALD, W., and KUNZ, H.A. (1963): Zur Pharmacologie des Antiepilepticums 5,Carbamyl-5 H-dibenz(b,f)azepine, *Arzneim Forsch.*, 13, 122-125.
- 207- TOWER, D.B. (1960): Neurochemistry of Epilepsy, Springfield, Thomas C.C.
- 208- TRIDON, P., et WEBER, M. (1966): Complications des thérapeutiques antiépileptiques ; Rapport au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Grenoble 1966, Masson et Cie Editeurs, 215 p. .
- 209- TRIDON, P., et WEBER, M. (1976): L'épilepsie devant les thérapeutiques autres que les antiépileptiques, *Ligue Française Contre l'Epilepsie, Réunion de 1976*.
- 210- TROUPIN, A.S., and FRIEL, I. (1975): Anticonvulsant Level in Saliva, Serum, and Cerebrospinal Fluid, *Epilepsia*, 16, 223.
- 211- UTTERBACK, R.A. (1958): Parenchymatous cerebellar Degeneration complicating Diphenylhydantoin (DILANTIN) Therapy, *Arch. Neurol. Psych.*, 80, 180-181.
- 212- VAKIL, S.D., CRITCHELY, E.A.R., PHILIPS, J.C., HAYDOCK, COCKS, A., and DYER, T. (1975): L'effet du Valproate de Sodium (EPILIN) sur les taux sanguins de la Phénytoïne et du Phénobarbital, In: *Aspects cliniques et pharmacologiques du Valproate de Sodium dans le traitement de l'épilepsie*, Congr. Univ. Nottingham, p80.

- 213- VESIN, P., PERIAC, P., KALIPAT, R., INTRATOR, L., TULLIEZ, M., et CATTAN, D.
(1976): Lymphadénopathies et anomalies protidiques après traitement par la
Diphénylhydantoïne, Nlle. Presse Méd., 5, 17, 1125.
- 214- VOSSEN, R., (1958): On the anticonvulsant Effect of Succinimide,
Dtsch. Med. Wschr., 83, 1227-1230.
- 215- WADDELL, W.J., and BUTLER, T.C. (1957): The distribution and Excretion of
Phénobarbital, J. Clin. Invest., 36, 1217-1226.
- 216- WEESE, H., (1952): Pharmacologie des Prominal, Dtsch. Med. Wschr., 58, 696.
- 217- WEINTRAUB, R.M., PECHET, M., and ALEXANDER, B. (1962): Rapid Diagnosis of
Drug induced thrombocytopenic Purpura, J.A.M.A., 180, 528-532.
- 218- WELTON, D.G. (1950): Exfoliative Dermatitis and Hepatitis due to Phenobarbital,
J.A.M.A., 143, 232-234.
- 219- WILLMORE, L.J., WILDER, B.J., BRUNI, J., et al. (1978): Effect of Valproic
Acid on hepatic Functions, Neurology, 28, 961-964.
- 220- WINFELD, D.A., BENTON, P., ESPIR, M.L.E., et al. (1976): Sodium Valproate
and Thrombocytopenia, Br. Med. J., 2, 981.
- 221- ZIMMERMAN, F.T., and BURGEMEISTER, B.B. (1958): A new Drug for Petit Mal
Epilepsy, Neurology (MINNEAP.), 8, 769-775.
-

